

Gold-Katalyse in mizellaren Systemen

Weiterentwicklung, Anwendung und neue Aufgaben

DISSERTATION

zur Erlangung des Akademischen Grades
Doktor der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Chemie und Chemische Biologie der
Technischen Universität Dortmund

von

Stefan Reinhard Kurt Minkler

aus Kassel

Dortmund, 2014

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2010 bis Juni 2013 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Norbert Krause erstellt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

S. R. K. Minkler, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7966-7969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7820-7823.

N. Krause, S. Minkler et al., *J. Organomet. Chem.* **2012**, *704*, 1-8.

S. R. K. Minkler, N. A. Isley, D. J. Lippincott, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 724-726.

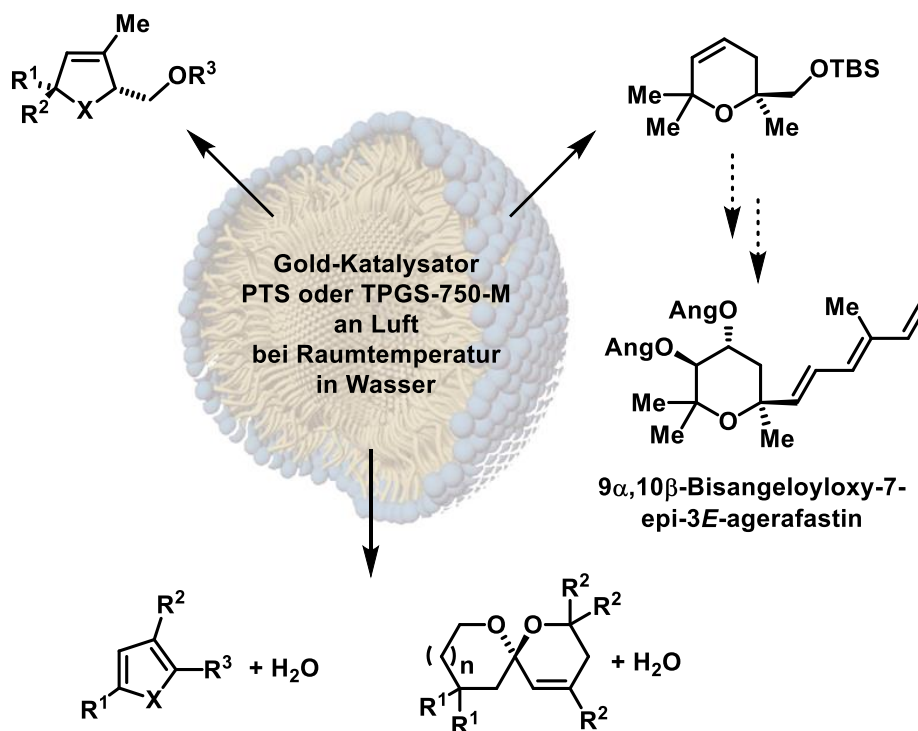
Erstgutachter: Prof. Dr. N. Krause

Zweitgutachter: Prof. Dr. K. Jurkschat

Eingereicht am: 24. Februar 2014

Kurzfassung

Die Gold-Katalyse in mizellaren Systemen bietet unter Berücksichtigung nachhaltiger Prinzipien viele präparative Möglichkeiten. Zum Einsatz kommen dabei die Amphiphile PTS und TPGS-750-M, die sich bereits bei anderen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen bewährt haben.



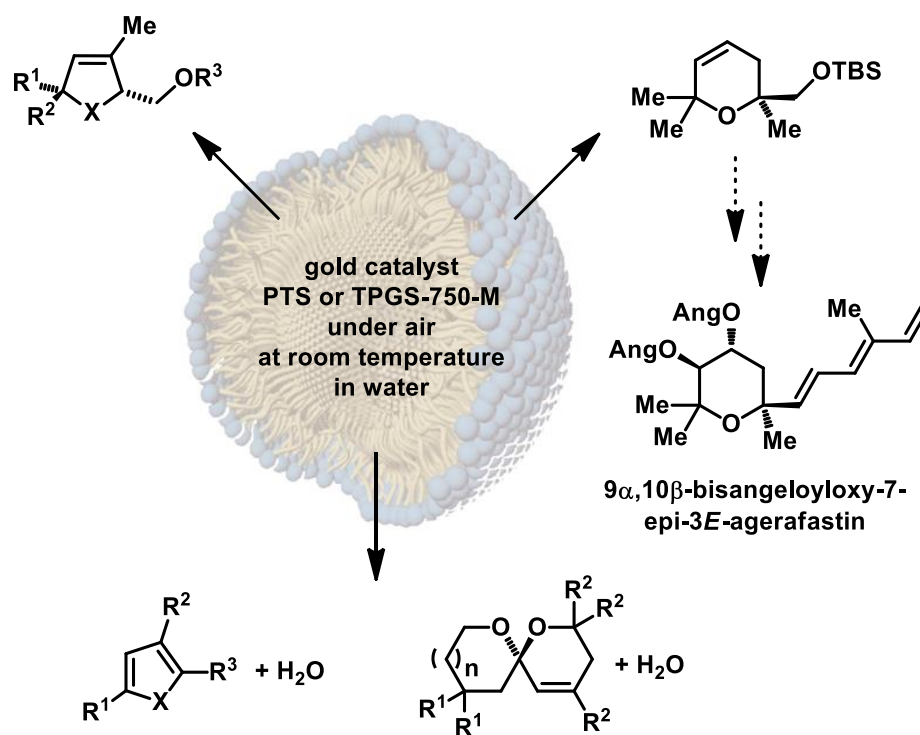
Unter sehr milden Bedingungen konnten α -Hydroxy- und geschützte Aminoallene zu den entsprechenden 2,5-Dihydrofuranen und 3-Pyrrolinen cyclisiert werden. Dabei war es möglich die Größe der Mizellen durch Zugabe von einfachem Kochsalz zu vergrößern und damit einhergehend auch die Reaktionszeit und die Katalysatorbeladung zu verringern. Zudem konnten das Reaktionsmedium und der Katalysator wiederverwendet werden.

Bei Studien zur Totalsynthese von $9\alpha,10\beta$ -Bisangeloyloxy-7-epi-3E-agerafastin wurde ein Schlüsselschritt mit Hilfe dieses nachhaltigen Systems realisiert.

Durch die Hydrophobie, die im Inneren der Mizelle vorliegt, konnten sogar Reaktionen durchgeführt werden, bei denen Wasser abgespalten wird. Dabei konnten Diole, Aminoalkohole und Triole zu den entsprechenden Furanen, Pyrrolen und Spiroacetalen umgewandelt werden.

Abstract

Gold catalysis in micellar systems offers many preparative opportunities and can be performed under sustainable conditions. The amphiphiles PTS and TPGS-750-M are employed and have already been used successfully in many transition metal-catalyzed reactions.



Under very mild conditions α -hydroxy- and protected aminoallenes can be cyclized to the corresponding 2,5-dihydrofuranes and 3-pyrrolines. It was possible to increase the micelle diameter by addition of simple table salt. Moreover it was also possible to decrease the reaction time and the catalyst loading. Fortunately the gold-catalyst solution can be recycled.

A key step of the total synthesis of $9\alpha,10\beta$ -bisangeloyloxy-7-*epi*-3*E*-agerafastin can be realized by this sustainable system.

Because of the hydrophobic effect inside the micelle it is even possible to perform reactions where water is formed. In this way diols, amino alcohols and triols can be transformed to the corresponding furanes, pyrrols and spiroacetals.

Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Norbert Krause für die interessante Themenstellung und die gute Betreuung danken. Im Besonderen möchte ich mich für die vielen Freiheiten und das damit verbundene Vertrauen bedanken.

Herrn Prof. Dr. Klaus Jurkschat danke ich herzlich für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens und die Anteilnahme an meiner Promotion und meinem Werdegang.

Frau Dr. Alexandra Hölemann danke ich für die interessanten Gespräche, das Interesse für meine Forschung und ihre offene und herzliche Art.

Herrn PD Dr. Uwe Zachwieja danke ich für seine Bereitschaft zum Prüfungsbesitz.

Herrn Prof. Dr. Bruce Lipshutz und seiner Arbeitsgruppe möchte ich für die Gastfreundschaft und die gute Zusammenarbeit in den gut drei Jahren meiner Promotion danken. Dabei möchte ich besonders Nicholas A. Isley und Daniel J. Lippincott dafür danken, dass sie mir auch außerhalb des Labors den „Californian Way of Life“ gezeigt haben.

Allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern vom Arbeitskreis Krause möchte ich herzlich für die gute Atmosphäre im und außerhalb des Labors danken: Linda Lempke, Christian Winter, Manojkumar Poonoth, Birgit Gockel, Özge Aksin-Artok, Eray Akpinar, Katrin Belger, Marcus Niehaus, Bernd Wagner, Viola Breker und Tao Sun.

Natürlich wäre diese Arbeit auch nicht möglich gewesen, ohne die vielen Helfer, die bei kleinen und großen Problemen immer eine Lösung anbieten konnten: Heidi Auer (Zimmermann), Silvia Lessing, Kerstin Hammerschmidt-Assmann, Andreas Hammer und Kim Vogt.

Weiterhin sei den vielen Unterstützern bei meiner praktischen Arbeit im Labor gedankt. Dazu zählen auf der einen Seite natürlich die zwei sehr fähigen Auszubildenden Malte Metz und Linda Kronenberg, als auch die vielen hervorragenden Praktikanten: Katrin Belger, Sabrina Oberbeckmann, Hülya Calik, Bianca Schmid, Lisa Schneider, Irene Pretzer und Ulrike Kroesen.

Ein besonderes Dankeschön geht an die analytischen Abteilungen.

Besonders in Erinnerung werden mir auch die weiteren Arbeitskreise (AK Christmann, AK Hiersemann, AK Strohmann, AK Jurkschat, AK Rehage) und deren Mitglieder bleiben. Für den interdisziplinären Austausch und die angenehmen, gemeinsamen Stunden während der Praktika bin ich sehr dankbar.

Dankbar bin ich auch für die vielen guten Freundschaften, die während des gesamten Studiums entstanden sind und bis heute anhalten. Diese haben mir viel Kraft für die Durchführung der Promotion gegeben: Julia und Björn Nelson, Stefanie und Andreas Vorholt, Ina Schultz und Peter Neubert, Andreas Reeker, Tobias Jaschinski, Rebecca Meyer, Sandra Meißner, Philipp Adamitzki und Sandra Steinmann, Katja Petkau, Miriam Hanstein, Julian Stiller, Ricarda Wagner, Emelie Fritz und Annabell Tenboll.

Meiner Schwester Andrea und ihrem Mann Matthias danke ich für ihre Unterstützung und das wunderbare Geschenk Onkel für die süße, kleine Ava zu sein.

Eigentlich müsste ich an dieser Stelle wieder Herrn Krause danken, da er mir mit Helene Reeker die perfekte Büro- und Laborpartnerin zur Seite gestellt hat. Ich bin traurig, dass meine Berufsleben jetzt ohne Helene weitergeht und glücklich, dass ich die vollständige Promotion mit ihr gemeinsam verbringen konnte. Danke für die Verlängerung nach dem Doktor und das Warten mit dem Berufseinstieg! :P

Liebe Jennifer! Während unserer Schulzeit hat unser Chemielehrer Herr Kiko prophezeit, dass sich unsere Wege spätestens zu Beginn des Studiums schnell trennen würden. Ich bin so glücklich, dass er Unrecht hatte. Wir haben es nicht erzwungen und trotzdem konnten wir diese aufregende Zeit gemeinsam erleben. Wir sind während des Studiums oft an unsere Grenzen gestoßen und doch haben wir es zusammen immer wieder geschafft. Du hast mich zu einem besseren Menschen gemacht. Die letzten 16 Jahre mit dir waren die schönsten in meinem Leben. Ich vermag mir nicht vorzustellen, wo ich heute ohne dich wäre.

Eistüte!

Erläuterungen

Im Text bezeichnen hochgestellte arabische Ziffern Literaturhinweise. Nummern von Verbindungen sind im Text und in den Formelzeichnungen fett gedruckt. Im Text und in den Formelzeichnungen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	HRMS	hochaufgelöste Massenspektroskopie
abs.	Absolut	ICP-MS	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma
Ac	Acetyl	IR	Infrarot
Ad	Adamantyl	L	Ligand
Äq.	Äquivalente	Lsg.	Lösung
Ar	Aryl	M	Molar
Bn	Benzyl	<i>m</i> -CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Boc	Di- <i>t</i> -butyldicarbonat	Me	Methyl
Bu	Butyl	MeOH	Methanol
<i>c</i> -	cyclo-	min.	Minute(n)
CMC	kritische Mizell Konzentration	MPEG	monomethyliertes PEG
cryo-TEM	Tieftemperatur- Transmissionselektronen- mikroskop	nb	nicht bestimmt
d	Tag(e)	NHC	Stickstoff-Heterocyclisches Carben
DC	Dünnschicht- chromatographie	NMR	Kernmagnetische Resonanz
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran	P	Produkt(e)
DIAD	Azodicarbonsäure- diisopropylester	PEG	Polyethylenglycol
DLS	Dynamische Lichtstreuung	Ph	Phenyl
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	PTS	Polyoxyethanyl- α - tocopherylsebacat
DMF	N,N-Dimethylformamid	<i>p</i> -TsOH	para-Toluolsulfonsäure
DMSO	Dimethylsulfoxid	quant.	quantitativ
E	Edukt(e)	RT	Raumtemperatur
ESI	Elektronenspray- Ionisation	<i>t</i> -	tert
Et	Ethyl	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid

Et ₂ O	Diethylether	TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
Et ₃ N	Triethylamin	THF	Tetrahydrofuran
EtOH	Ethanol	TMEDA	Tetramethylethylendiamin
GC	Gas- chromatographie	TPGS	D- α -Tocopherylpolyethylen glycolsuccinat
h	Stunde(n)	Ts	Tosyl

Inhaltsverzeichnis

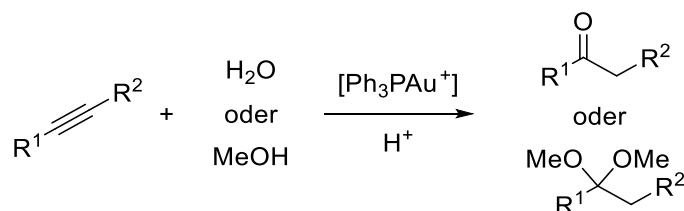
Kapitel 1 - Einleitung	1
1.1 Gold in der homogenen Katalyse	3
1.2 Nachhaltige Chemie	6
1.3 Ziele dieser Arbeit	11
Kapitel 2 - Weiterentwicklung der Gold-Katalyse in mizellaren Systemen	13
2.1 Einleitung	15
2.2 Ergebnisse und Diskussion	23
2.2.1 Darstellung von α-funktionalisierten Allenen	23
2.2.2 Gold-katalysierte Cycloisomerisierung in mizellaren Systemen	26
2.3 Zusammenfassung und Ausblick	33
2.4 Experimenteller Teil	35
Kapitel 3 - Anwendung der Gold-Katalyse in mizellaren Systemen auf dem Weg zur Totalsynthese von 9α,10β-Bis-angeloyloxy-7-epi-3E-agerafastin	61
3.1 Einleitung	63
3.2 Ergebnisse und Diskussion	67
3.2.1 Darstellung der Homoallylalkohole	67
3.2.2 Sharpless-Dihydroxylierung	68
3.2.3 Allensynthese	70
3.2.4 Gold-katalysierte Cycloisomerisierung in mizellaren Systemen	72
3.3 Zusammenfassung und Ausblick	74
3.4 Experimenteller Teil	75
Kapitel 4 - Neue Aufgaben für die Gold-Katalyse in mizellaren Systemen	85
4.1 Einleitung	87
4.2 Ergebnisse und Diskussion	89
4.2.1 Darstellung von Diolen, geschützten Aminoalkoholen und Triolen	89
4.2.2 Dehydratisierende Gold-Katalyse in mizellaren Systemen	95
4.3 Zusammenfassung und Ausblick	107
4.4 Experimenteller Teil	109
Kapitel 5 - Zusammenfassung	145

Kapitel 1 - Einleitung

1.1 Gold in der homogenen Katalyse

Gold gehört seit vielen Tausend Jahren zu den begehrtesten Elementen auf der Erde. Das liegt nicht nur an seiner Seltenheit, sondern auch an seinen chemischen und physikalischen Eigenschaften. Elementares Gold ist sehr widerstandsfähig gegenüber Korrosion und ist leicht zu verarbeiten. Das machte Gold besonders durch seinen gelben metallischen Glanz, der an das Scheinen der Sonne erinnert, bei frühzeitlichen Zivilisationen wie den Inkas, den Ägyptern oder den Maya zu einem Status-Symbol der Mächtigen oder Verehrten. Auch heute noch steht Gold für Macht und Ansehen. Hinzu kommt, dass immer mehr Gold in elektronischen Geräten oder in der Medizin auf Grund seiner wünschenswerten Eigenschaften verarbeitet wird.

In der präparativen Chemie hingegen fristete Gold lange Zeit ein Schattendasein, galt es doch als chemisch wenig reaktiv. Das änderte sich schlagartig, als im Jahre 1991 zunächst *Utimoto et al.*^[1] die Gold-katalysierte Addition von Wasser an Alkine gelang. 1998 zeigten *Teles et al.*^[2], dass mit Hilfe von Gold-Katalysatoren auch Methanol an Alkine addiert werden kann (Schema 1.1). Dabei erwies sich die Carbophilie von Gold als so groß, dass eine hohe Chemoselektivität erzielt werden konnte, bei der weder Wasser noch Sauerstoff die Reaktion stören.

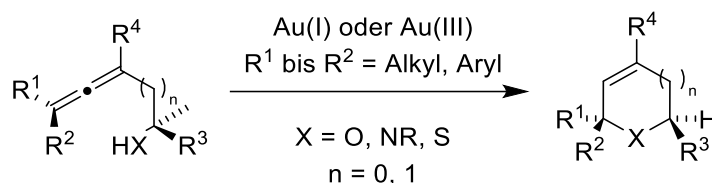


Schema 1.1. Homogene Gold-katalysierte Addition von Wasser oder Methanol an Alkine.

[1] a) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729-3731; b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2013-2015; c) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, 975-978.

[2] J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1475-1478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418.

Nach vielen weiteren erfolgreichen Beispielen von Gold-katalysierten Reaktionen griffen 2001 Krause *et al.*^[3] den Gedanken der Gold-Aktivierung von π -Systemen auf und verwendeten Allene, die in α - oder β -Position ein Heteroatom für einen intramolekularen Angriff mitbrachten (Schema 1.2).



Schema 1.2. Gold-katalysierte Cyclisierung von funktionalisierten Allenen zu Heterocyclen.

Eine Besonderheit dieser Methode stellt hierbei der Achsen-zu-Zentrum-Chiralitätstransfer dar. Allene besitzen eine axiale Chiralität bei der schon zwei verschiedene Reste genügen, um eine chirale Verbindung zu erhalten (Abbildung 1.1).

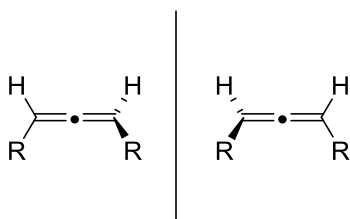


Abbildung 1.1. Axiale Chiralität der Allene.

Mit Hilfe dieser effizienten Methode konnten über die letzten Jahre hinweg viele verschiedene Sauerstoff-,^[4] Stickstoff-^[3b,3e] oder Schwefel-Heterocyclen,^[3d] aber auch Dihydrooxazine und Dihydroisoxazole mit zwei Heteroatomen^[5] oder gar bicyclische Heterocyclen^[6] dargestellt werden.

Der Mechanismus ist oft sehr ähnlich und soll hier einmal am Beispiel eines α -Hydroxyallens diskutiert werden. Zunächst koordiniert der Gold-Katalysator an das π -Elektronensystem des Allens (A). Dadurch wird ein intramolekularer nucleophiler

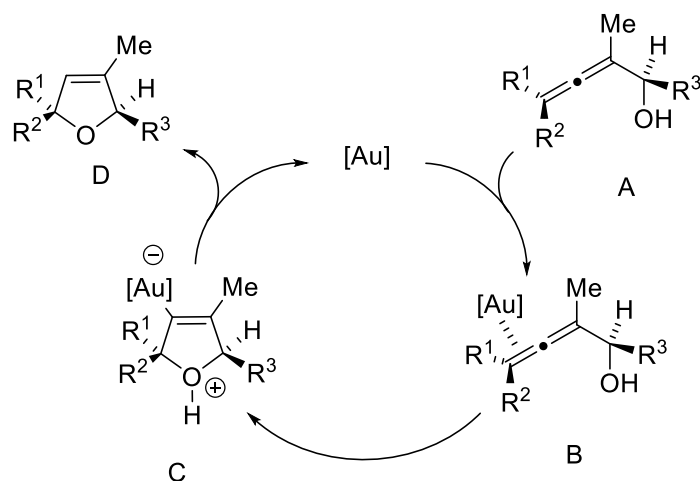
[3] a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537-2538; b) N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121-4123; c) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387-391; d) N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1930-1933; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897-1899; e) N. Morita, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4634-4641.

[4] a) B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485-4488; b) C. Deutsch, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synlett* **2007**, 1790-1794.

[5] C. Winter, N. Krause, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6457-6460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6339-6342.

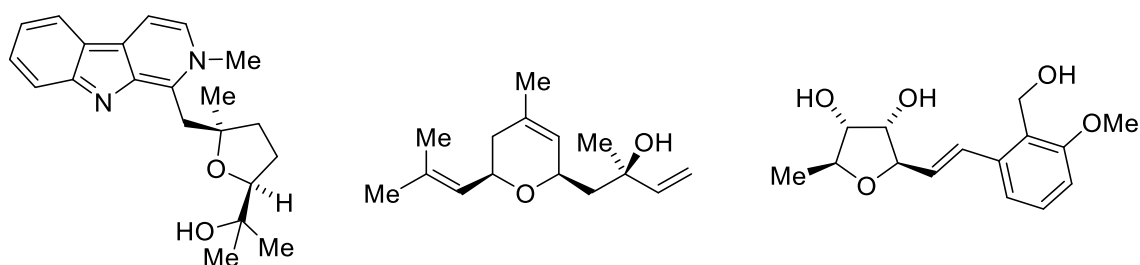
[6] M. Poonoth, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 117-122.

Angriff durch den Sauerstoff ermöglicht (B). Die Protodeaurylierung (C) schließt den Katalysezyklus ab und ist gleichzeitig der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. In der Regel wird die chirale Information, die das Allen mitbringt vollständig auf den Heterocyclus D übertragen (Achsen-zu-Zentrum-Chiralitätstransfer; Schema 1.3).



Schema 1.3. Vorgeschlagener Mechanismus der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung.^[4c]

Der Zugang zu vielseitigen und hochsubstituierten Heterocyclen macht die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von funktionalisierten Allenen zu einem wertvollen Werkzeug in der Naturstoffsynthese. Beispiele hierfür sind die Totalsynthesen von (-)-Isochrysotricin,^[7] (*R,R,R*)-Bejarol^[8] und (+)-Varitriol^[9] (Schema 1.4).



Schema 1.4. (-)-Isochrysotricin, (*R,R,R*)-Bejarol und (+)-Varitriol.

[7] a) F. Volz, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1519-1521; b) F. Volz, S. H. Wadman, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1902-1910.

[8] Y. Sawama, Y. Sawama, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3573-3579.

[9] T. Sun, C. Deutsch, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5965-5970.

1.2 Nachhaltige Chemie

Heutzutage werden präparative Umwandlungen nicht nur nach ihrer Effizienz und Stereoselektivität beurteilt, sondern auch hinsichtlich der Sicherheit und ihrer ökonomischen und ökologischen Nachhaltigkeit.^[10] Es ist daher zwingend erforderlich, den Verbrauch von wertvollen Reagenzien zu optimieren, kostbare Katalysatoren wiederzuverwenden und umweltfreundliche Reaktionsmedien zu schaffen.

Paul T. Anastas und John C. Warner haben 1998 zwölf Prinzipien der Grünen Chemie^[11] zusammengefasst und eine Definition für Grüne Chemie formuliert:

„Die Nutzung einer Sammlung von Prinzipien, die dazu geeignet sind, den Gebrauch von gefährlichen Chemikalien bei der Planung, der Herstellung und der Anwendung von chemischen Produkten zu verringern oder zu vermeiden.“

Die zwölf Prinzipien beinhalten viele Konzepte, die heute bereits in vielen Laboren angewendet werden.

- 1. Vorsorge:** Es ist besser Abfall zu vermeiden, als ihn zu entfernen, wenn er angefallen ist.
- 2. Atomökonomie:** Synthetische Methoden sollten so geplant sein, dass am Ende alle benutzten Materialien in das Endprodukt hineinfließen.
- 3. Möglichst ungefährliche Chemikaliensynthesen:** Wo immer es möglich ist, sollten Synthesemethoden angewendet werden, bei denen weniger oder gar keine gefährlichen Chemikalien verwendet oder gebildet werden.
- 4. Entwicklung von sicheren Chemikalien:** Maximierung des Nutzens und Minimierung der Gefährlichkeit.
- 5. Gefahrlose Lösemittel und Auxiliare:** Der Gebrauch von gefährlichen Lösungsmitteln sollte, wo immer möglich, vermieden oder ersetzt werden.
- 6. Energieeffizienz berücksichtigen:** Der Energiebedarf einer chemischen Reaktion sollte genau bestimmt und die Reaktionsbedingungen entsprechend angepasst werden. Wenn

[10] [a] R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**;
b) *Methods and Reagents for Green Chemistry: An Introduction* (Eds.: A. Perosa, F. Zecchini), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

[11] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**.

möglich sollten synthetische Methoden bei Raumtemperatur und Normaldruck durchgeführt werden.

7. Verwendung nachwachsender Rohstoffe: Wenn technisch möglich und ökonomisch praktikabel sollten nachwachsende Rohstoffe den Vortritt erhalten.

8. Derivate vermeiden: Unnötige Derivatisierung durch Einführen von Schutzgruppen und ähnlichem sollten möglichst vermieden oder minimiert werden.

9. Katalyse: Katalysatoren (so selektiv wie möglich) sind stöchiometrischen Reagenzien vorzuziehen.

10. Zerfall von Chemikalien: Nachdem chemische Produkte ihren Zweck erfüllt haben, sollten sie in weniger gefährliche Produkte zerfallen, die nicht in der Umwelt verbleiben.

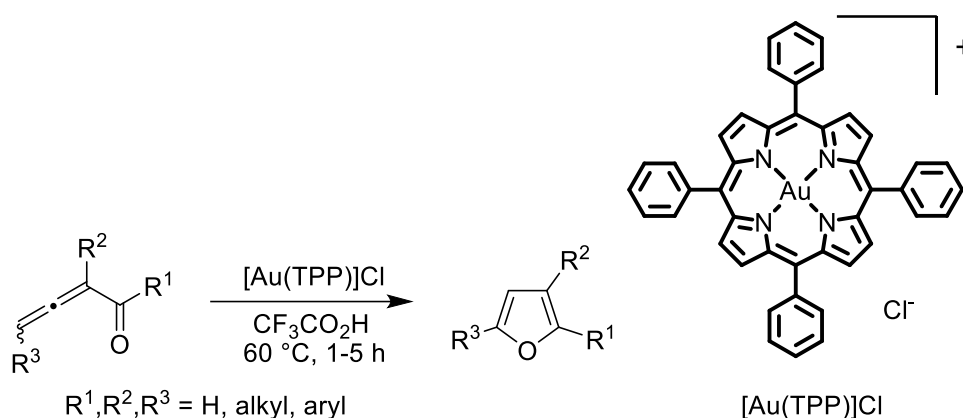
11. Echtzeitanalyse zur Vermeidung von Verschmutzung: Analytische Methoden müssen immer weiter vorangetrieben werden, um in Echtzeit den Verlauf einer chemischen Reaktion verfolgen zu können. So kann die Reaktion abgebrochen werden, bevor gefährliche Substanzen entstehen.

12. Von Natur aus sicherere Chemikalien zur Vermeidung von Unfällen: In chemischen Prozessen sollten die Substanzen und ihre Form so gewählt sein, dass die Möglichkeit von Unfällen minimiert werden (Austritt, Explosion oder Feuer).

Die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von funktionalisierten Allenen deckt bereits viele Punkte dieser zwölf Prinzipien ab. Es handelt sich durch die Isomerisierung um eine sehr atomökonomische Reaktion. Nahezu alle bekannten Umsetzungen lassen sich bei Raumtemperatur und Normaldruck durchführen. Der Gold-Katalysator ist durch den Achsen- zu-Zentrum-Chiralitätstransfer sehr selektiv und auf Schutzgruppen kann in den meisten Fällen verzichtet werden, da die Bildung von Sechs- und Fünfringen bevorzugt ist. Doch allzu oft werden leicht entflammbare und/oder gesundheitsschädliche Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder Acetonitril verwendet. Wasser als Reaktionsmedium ist nicht nur auf Grund seiner ökonomischen und ökologischen Vorteile vorzuziehen, sondern auch für einen Einsatz in der Biosynthese von großem Nutzen. Ein weiteres Ziel sollte es sein, das Reaktionsmedium und natürlich auch den Katalysator wiederverwenden zu können.

In der homogenen Gold-Katalyse^[12] ist das Recycling der Gold(I)- oder Gold(III)-Katalysatoren teilweise schwierig, da sie leicht zu metallischem und katalytisch inaktivem Gold reduziert werden.^[13] Die wenigen vorhandenen Beispiele von wiederverwendbaren Gold-Katalysatoren nutzen die Stabilisierung durch Porphyrin-Liganden^[14] oder ionischen Flüssigkeiten^[15].

Che et al. nutzten 2006 einen Gold(III)-Porphyrin-Katalysator, um aus Allenonen die entsprechenden Furane mit bis zu 97% Ausbeute zu bilden.^[17] Ein Recycling des Katalysators gelang hier bis zu neun Mal mit leicht abnehmenden Ausbeuten (Schema 1.5).



Schema 1.5. Gold(III)-Porphyrin-katalysierte Cycloisomerisierung von Allenonen.

Allerdings wird die Reaktion in organischen Lösungsmitteln und bei erhöhter Temperatur (60 °C) durchgeführt. Außerdem werden bei jedem neuen Zyklus große Mengen Trifluoressigsäure benötigt, um die Protodeaurylierung zu ermöglichen.

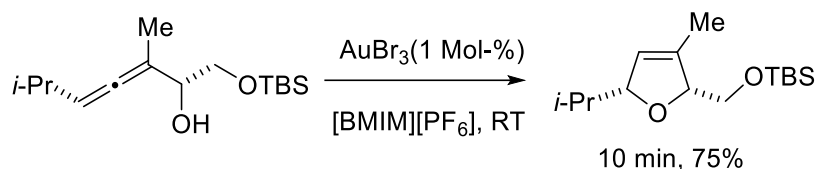
[12] a) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382-5391; b) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885-3903; c) R. Skouta, C.-J. Li, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4917-4938; d) J. Muzart, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5815-5849; e) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239-3265; f) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266-3325; g) E. Jimenez-Nunez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350; h) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378; i) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395-3442; j) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208-3221; k) P. Belmont, E. Parker, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6075-6089; l) S. Sengupta, X. Shi, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 609-619; m) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett* **2010**, 675-691; n) S. Wang, G. Zhang, L. Zhang, *Synlett* **2010**, 692-706.

[13] a) G. Lemiere, V. Gandon, N. Agenet, J.-P. Goddard, A. De Kozak, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7758-7761; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7596-7599; b) C. Winter, N. Krause, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1309-1312.

[14] C.-Y. Zhou, P. W. H. Chan, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 325-328.

[15] a) X. Liu, Z. Pan, X. Shu, X. Duan, Y. Liang, *Synlett* **2006**, 1962-1964; b) I. Ambrogio, A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Synlett* **2007**, 1775-1779; c) Ö. Aksin, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1106-1112.

Krause et al. gelang es bereits 2008, den Gold-Katalysator nach erfolgreicher Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallen mit Hilfe von ionischen Flüssigkeiten wiederzuverwenden.^[18] Besonders hervorzuheben hat sich dabei das Katalysatorsystem [BMIM][PF₆] und AuBr₃ mit durchweg hohen Ausbeuten und kurzen Reaktionszeiten (Schema 1.6).



Schema 1.6. Gold-katalysierte Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens in der ionischen Flüssigkeiten [BMIM][PF₆].

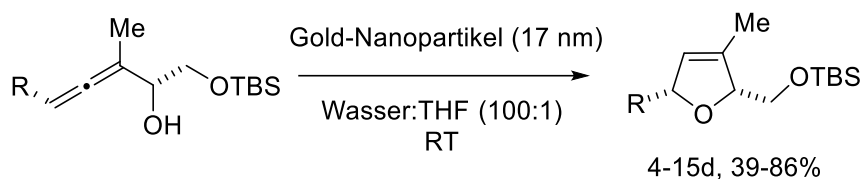
Um die Katalysator-Lösung ein weiteres Mal verwenden zu können, wird *n*-Hexan zur Extraktion der Produkte verwendet. Danach wird noch vorhandenes *n*-Hexan im Vakuum entfernt und neues Startmaterial hinzugegeben. In den *n*-Hexan-Extrakten wurden zudem nur kleinste Spuren des Gold-Katalysators gefunden. ICP-MS Analysen zeigten, dass nach fünf Durchläufen 0.03% der ursprünglichen Katalysatorbeladung durch die Extraktion herausgespült worden sind. Hochgerechnet bedeutet dies, dass das System prinzipiell viele Tausend Mal wiederverwendet werden kann.

Ein weiterer Ansatz der nachhaltigen Gold-Katalyse wurde im Jahr 2009 von *Krause et al.* entwickelt.^[16] Neben der Recyclisierung des Reaktionsmediums und des Katalysators sollte ein weiteres Hindernis überwunden werden: Gold-katalysierte Reaktionen in Wasser. Dadurch werden auf der einen Seite gefährliche organische Lösungsmittel vermieden und auf der anderen Seite eine Brücke zu Biochemie geschlagen, wo viele chemische Prozesse in Wasser stattfinden. Zunächst wurde die katalytische Aktivität einer wässrigen Gold-Nanopartikel-Lösung überprüft. Diese wird aus Tetrachlorogoldsäure (HAuCl₄) und Natriumcitrat in Wasser hergestellt.^[17] Verschiedene α -funktionalisierte Allene konnten in der Tat in diesem wässrigen Medium mit moderaten bis guten Ausbeuten cyclisiert werden.

[16] C. Winter, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, 2009.

[17] G. Frens, *Nature* **1973**, 241, 20-22.

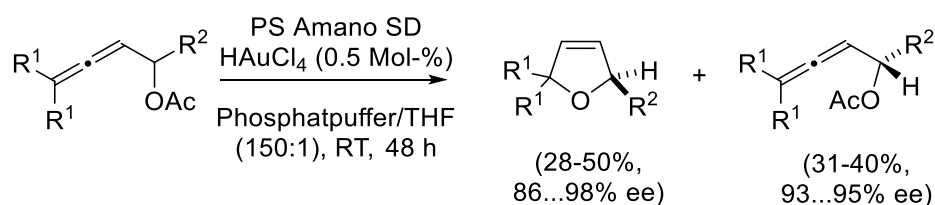
Allerdings verlängerten sich die Reaktionszeiten im Vergleich zu organischen Lösungsmitteln von einigen Minuten zu einigen Tagen (Schema 1.7).



Schema 1.7. Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallenen mit Gold-Nanopartikeln.

Es wurde festgestellt, dass sowohl die Gold-Nanopartikel als auch der wässrige Überstand eine katalytische Wirkung zeigen. Schlussendlich konnte die Tetrachlorogoldsäure als Katalysator in der wässrigen Lösung identifiziert werden. Weitere Optimierungen durch Zusatz von einem Äquivalent Lithiumchlorid als Stabilisator ermöglichten die schnelle Cycloisomerisierung verschiedener α - und β -funktionalisierter Allene zu den entsprechenden Heterocyclen in guten Ausbeuten, innerhalb weniger Stunden, in Wasser und bei Raumtemperatur. Allerdings mussten bei einigen Beispielen kleinere Mengen von organischen Lösungsmitteln zugesetzt werden, um die Reaktion zu beschleunigen. Desweiteren kann der Katalysator nicht wiederverwendet werden, da er sich bei der Produktextraktion zersetzt.^[13b]

Im Jahre 2009 konnten *Krause et al.* dieses Katalysatorsystem in wässrigem Medium und bei milden Reaktionsbedingungen für das erste Beispiel einer Tandemreaktion aus Lipase- und Gold-katalysierter Umwandlung nutzen. Die Eintopfsynthese aus kinetischer Spaltung und Cycloisomerisierung von racemischen, allenischen Acetaten mit *Burkholderia Cepacia* Lipase (PS Amano SD) und HAuCl_4 brachte sowohl 2,5-Dihydrofurane als auch nicht reagiertes Edukt mit 28–50% isolierter Ausbeute und 86–98% Enantiomerenüberschuss hervor (Schema 1.8).^[18]



Schema 1.8. Kinetische Racematspaltung und Cycloisomerisierung in wässrigem Medium.

[18] M. Asikainen, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2305-2309.

Ziele dieser Arbeit

1.3 Ziele dieser Arbeit

Bereits während meiner Diplomarbeit^[19] konnte gezeigt werden, dass α -funktionalisierte Allene in mizellaren Systemen erfolgreich durch Gold-Katalysatoren zu den korrespondierenden Heterocyclen cyclisiert werden können. Dabei wurden die Amphiphile PTS (Polyoxy-ethanyl- α -tocopherylsebacat) und TPGS-750-M (D- α -Tocopherol-polyethylenglycol-750-succinat-monomethylether) verwendet. TPGS-750-M zeigte ähnlich gute Resultate hinsichtlich der Ausbeute und Reaktionszeit wie PTS und zählt nicht zuletzt wegen seiner günstigen Synthese zu der zweiten Generation von Mizellbildnern.^[20]

Im ersten Projekt dieser Arbeit soll die Gold-Katalyse in mizellaren Systemen weiterentwickelt werden. Ein Schwerpunkt ist dabei die Erhöhung der Ausbeuten bei gleichzeitiger Senkung der Katalysatorbeladung und Reaktionszeit. Darüber hinaus soll ein Weg gefunden werden, sowohl den Katalysator als auch das Reaktionsmedium wiederzuverwenden (Kapitel 2).

Im nächsten Projekt (Kapitel 3) soll die weiterentwickelte Methode der Gold-Katalyse in mizellaren Systemen in einem Schlüsselschritt der Totalsynthese von $9\alpha,10\beta$ -Bisangeloyloxy-7-epi-3E-agerafastin angewendet werden.^[21]

Abschließend soll in einem dritten Projekt ein neues Anwendungsgebiet für die Gold-Katalyse in mizellaren Systemen entwickelt werden (Kapitel 4). Die Hydrophobie im Inneren der Mizelle scheint groß genug zu sein, um dehydratisierende Gold-katalysierte Reaktionen in Wasser zu ermöglichen.

[19] S. Minkler, *Diplomarbeit*, Technische Universität Dortmund, **2010**.

[20] S. Ghorai, A. R. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais, A. Krasovskiy, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379-4391.

[21] B. Gockel, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, **2009**.

Kapitel 2 - Weiterentwicklung der Gold-Katalyse in mizellaren Systemen

Einleitung

2.1 Einleitung

Wasser bietet als Lösungsmittel hinsichtlich der nachhaltigen Chemie viele Vorteile. Es ist leicht zugänglich, nicht brennbar und ungefährlich für Mensch und Natur. Die Verwendung wird aber oft durch die schlechte Löslichkeit der unpolaren, organischen Substrate und die begrenzte Stabilität und/oder Reaktivität von vielen Übergangsmetallen eingeschränkt. Ein eleganter Weg, dieses Problem zu umgehen, ist der Einsatz von Mizellen.^[22]

Mizellen besitzen eine hydrophile Oberfläche und einen hydrophoben Kern. Dadurch können sie sowohl unpolare und polare Substrate als auch Reagenzien und Katalysatoren lösen. Darüber hinaus führt eine hohe, lokale Konzentration der Reaktanden in der nanometergroßen Mizelle zu beschleunigten Umwandlungen und erhöhten Selektivitäten. Werden Amphiphile, also Moleküle mit hydrophilem Kopfteil und lipophilem Schwanzteil, in eine wässrige Lösung gegeben, so bildet sich zunächst eine Monoschicht an der Oberfläche (I). Mit steigender Konzentration der Amphiphile beginnen diese in die Lösung zu diffundieren (II), da die Oberfläche bereits belegt ist. Ist die sogenannte Kritische Mizellbildungskonzentration (CMC) erreicht, entstehen die Mizellen (III; Abbildung 2.1).

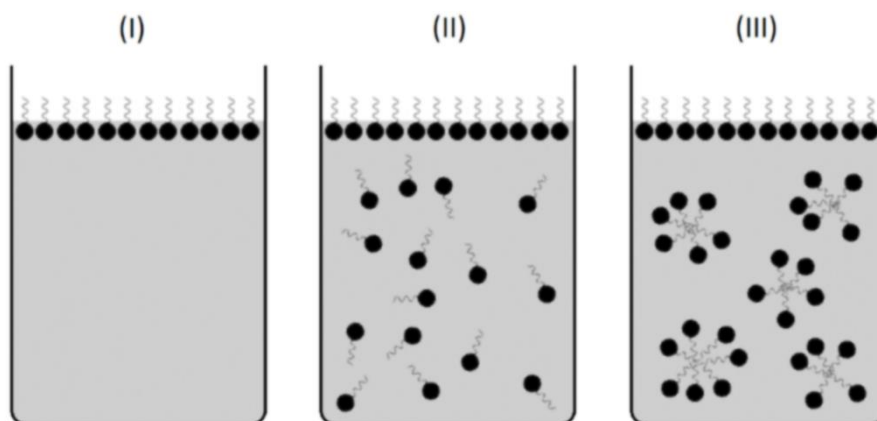


Abbildung 2.1. Bildung der Mizellen mit steigender Amphiphil-Konzentration.

[22] a) T. Dwars, E. Paetzold, G. Oehme, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7338-7364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7174-7199; b) M. N. Khan, *Micellar Catalysis*, CRC, Boca Raton, **2006**.

Die Form (kugelig oder schlauchartig) hängt dabei auch von der Art und der Konzentration der Amphiphile ab. Abbildung 2.2 zeigt den schematischen Aufbau einer Mizelle.

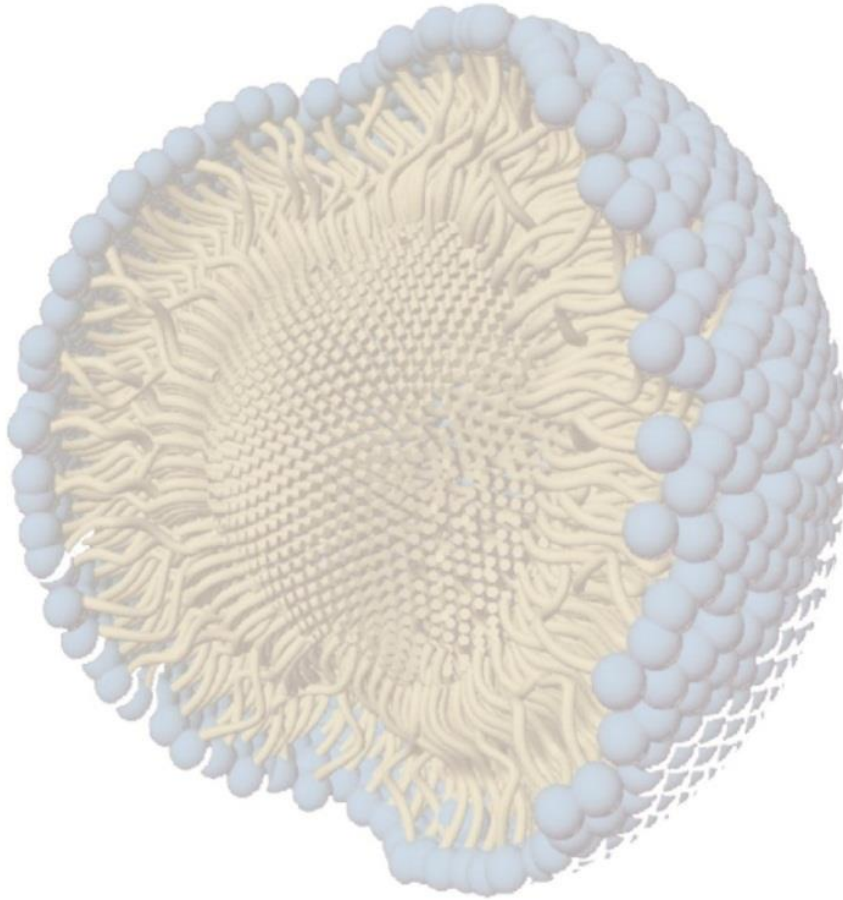
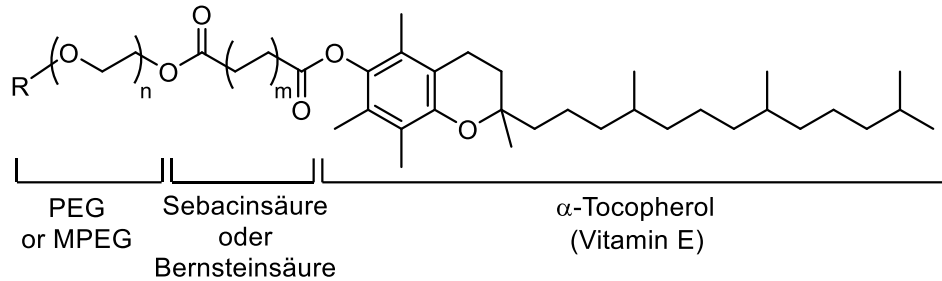


Abbildung 2.2. Schematischer Aufbau einer Mizelle.^[23]

Die Kugeln an der Oberfläche repräsentieren dabei den hydrophilen Teil des Amphiphils. Deutlich ist zu erkennen, dass im Inneren der Mizelle nicht etwa ein leerer Raum vorliegt, sondern der lipophile Teil des Amphiphils. Dieser bildet ebenso wie ein organisches Lösungsmittel Wechselwirkungen zu organischen Verbindungen aus. Durch die hydrophile Oberfläche kann dies nun allerdings in wässrigem Medium stattfinden.

[23] Abbildung zur Verfügung gestellt von Bruce H. Lipshutz.

Im Vergleich zu traditionellen „Seifen“ bieten die von Vitamin E abgeleiteten Amphiphile PTS und TPGS-750-M (Schema 2.1) herausragende Eigenschaften im Bereich der Reaktivität, Selektivität und der Katalysator-Wiederverwendung.

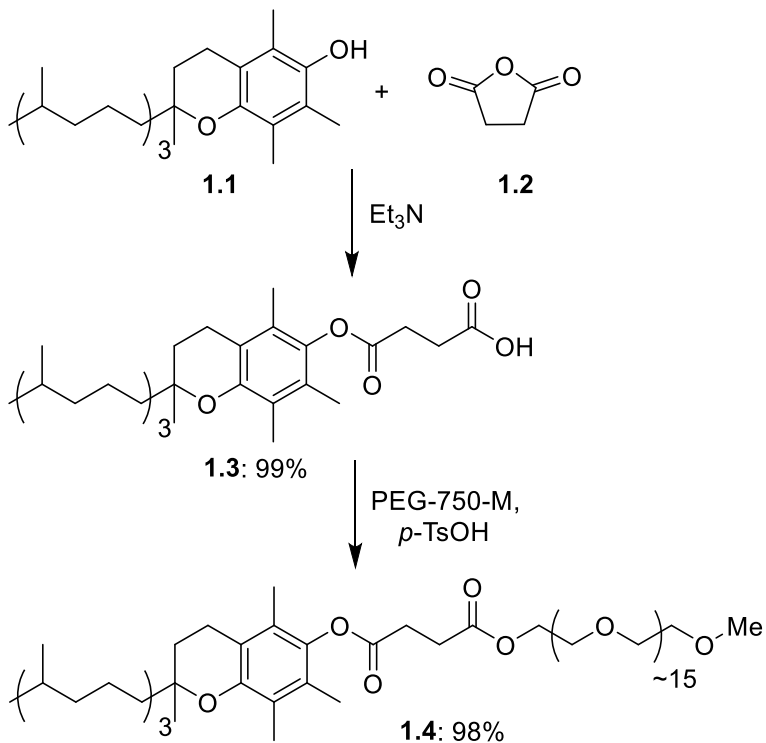


Schema 2.1. Die Strukturen von Polyoxyethanyl- α -tocopherylsebacat (PTS; $m = 4$, $n \approx 13$, $R = H$) und D- α -Tocopherol-polyethylenglycol-750-succinat-monomethylether (TPGS-750-M; $m = 1$, $n \approx 16$, $R = Me$).

Besonders TPGS-750-M^[20] hat sich in den letzten Jahren als Mizellbildner der Wahl herausgestellt. Auf den ersten Blick scheinen die Unterschiede nur marginal. In beiden Amphiphilen bildet das α -Tocopherol das lipophile Grundgerüst. Doch schon durch die Wahl eines kürzeren und erheblich günstigeren Bernsteinsäure-Linkers bei der TPGS-750-M-Synthese können die Kosten erheblich gesenkt werden. Hinzu kommt, dass die literaturbekannte Synthese von PTS nur halb so effizient ist (55% über zwei Stufen).^[24] Dies liegt vor allem an der Verwendung von Sebacinsäuredichlorid als Diester-Vorstufe und dem damit einhergehenden Verlust der Regioselektivität und Bildung einer ganzen Reihe von Nebenprodukten.

[24] a) Borowy-Borowski, H.; Sikorska-Walker, M.; Walker, P. R. Water-Soluble Compositions of Bioactive Lipophilic Compounds. U.S. Patent 6,045,826, Apr 4, 2000. b) Borowy-Borowski, H.; Sikorska-Walker, M.; Walker, P. R. Water-Soluble Compositions of Bioactive Lipophilic Compounds. U.S. Patent 6,191,172, Feb 20, 2001. c) Borowy-Borowski, H.; Sikorska-Walker, M.; Walker, P. R. Water-Soluble Compositions of Bioactive Lipophilic Compounds. U.S. Patent 6,632, 443, Oct 14, 2003.

Dieses Problem wird bei der Synthese von TPGS-750-M durch Verwendung des Bernsteinsäure-Anhydrids elegant umgangen. So bildet sich im ersten Schritt fast in quantitativer Ausbeute das Zwischenprodukt **1.3** (Schema 2.2).



Schema 2.2. Preisgünstige Darstellung von TPGS-750-M.

Ein weiterer Vorteil bei der Synthese von TPGS-750-M im Vergleich zur PTS-Synthese besteht in der Verwendung von monomethyliertem Polyethylenglycol (ähnlich preisgünstig wie herkömmliches PEG). Wie schon im ersten Reaktionsschritt kann auch hier eine Nebenproduktbildung, zum Beispiel durch Veresterung an beiden Enden, verhindert werden, so dass eine exzellente Ausbeute von 98% erreicht werden kann.

Einleitung

Durch diese kleinen Modifikationen an der Struktur der Amphiphile werden aber nicht nur eine preisgünstigere Synthese und eine einfachere Aufarbeitung ermöglicht, sondern es werden auch neue chemische und physikalische Eigenschaften beobachtet. Der offensichtlichste Unterschied besteht in den Aggregatzuständen bei Raumtemperatur, reines PTS ist flüssig und reines TPGS-750-M ist ein Feststoff. Durch den kürzeren Linker und den größeren hydrophilen Anteil (PEG-750 vs PEG-600) findet sich TPGS-750-M auf der HLB (Hydrophilie Lipophilie Balance) Skala auf einem Wert von 13 wieder (Abbildung 2.3).^[25]

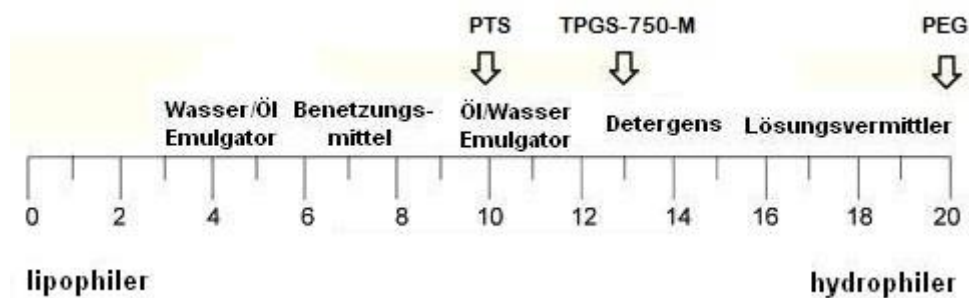


Abbildung 2.3. Hydrophilie-Lipophilie-Balance-Skala.

Mit Hilfe dieser Skala kann die Größe der Hydrophilie bestimmt werden, je größer der Wert desto größer ist auch die hydrophile Eigenschaft des Amphiphils.

[25] B. H. Lipshutz, G. T. Aguinaldo, S. Ghorai, K. Voigtritter, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1325-1328.

Dynamische Lichtstreuungsmessungen (DLS) haben gezeigt, dass sich auch der durchschnittliche Durchmesser der Mizellen in Wasser sehr stark verändert, so ist er bei TPGS-750-M mehr als doppelt so groß wie bei PTS (53 nm vs 24 nm).^[20] Um die Form der Mizellen in Wasser zu bestimmen (z.B. eher kugel- oder schlauchförmig) werden elektronenmikroskopische Aufnahmen bei sehr tiefen Temperaturen (Cryo-TEM) aufgenommen (Abbildung 2.4).

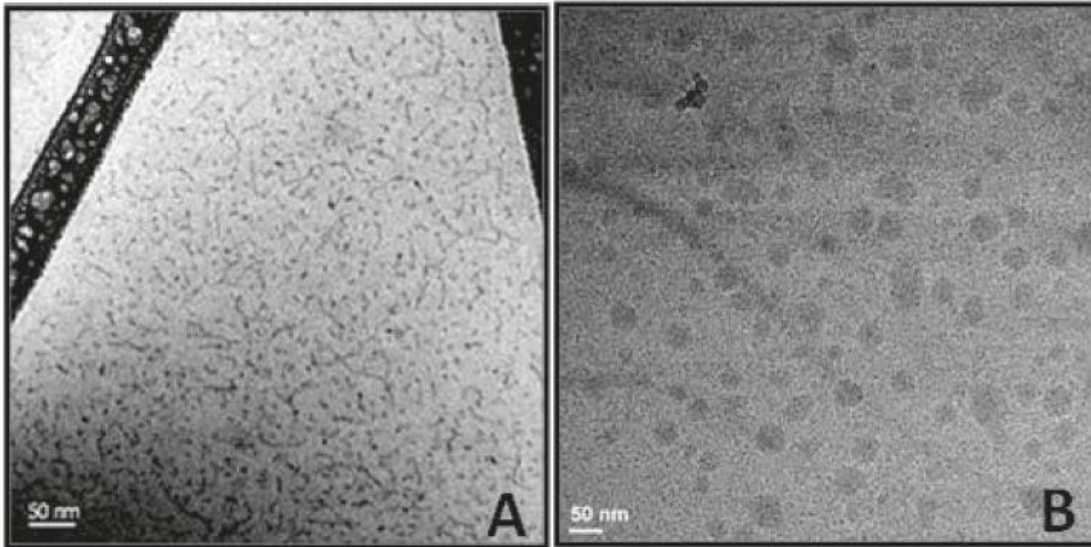
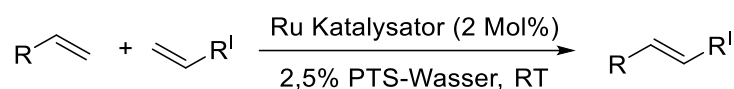


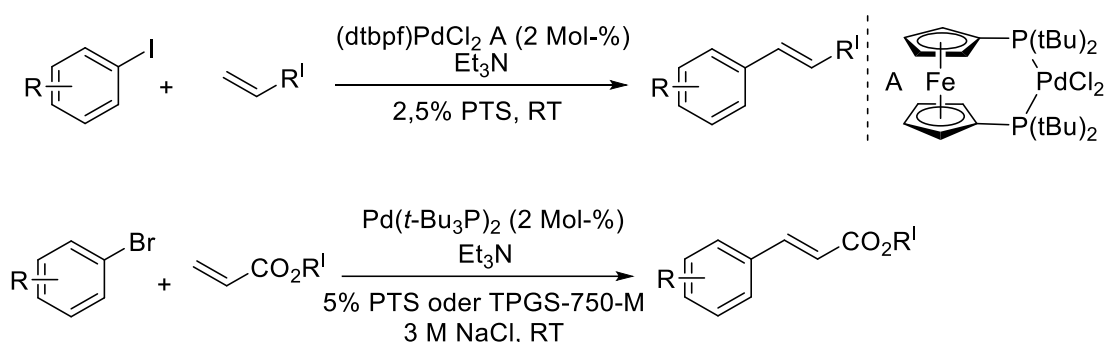
Abbildung 2.4. Cryo-TEM Aufnahmen von wässriger PTS-Lösung(A) und wässriger TPGS-750-M-Lösung (B) mit einem Maßstab von 50 nm.^[20]

Wässrige PTS-Lösung (A) setzt sich hauptsächlich aus Kugeln mit einem Durchmesser von ca. 10 nm und schlauchförmigen Mizellen mit sehr verschiedenen Längen zusammen. In wässriger TPGS-750-M-Lösung (B) wird ein deutlich höherer Anteil an schlauchförmigen Mizellen mit einem Durchmesser um 55 nm gefunden.^[20]

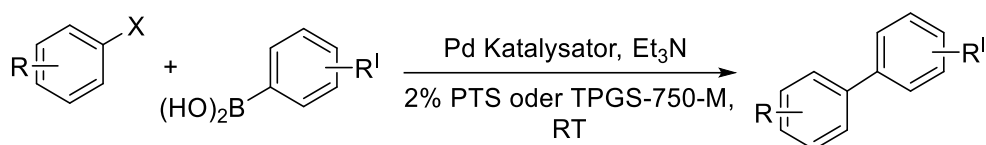
Lipshutz *et al.* konnten bereits viele Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen^[20, 26] in PTS- und TPGS-750-M-Mizellen durchführen, darunter Olefin-Metathesen,^[25, 27] Heck-Reaktionen^[28] und Suzuki-Miyaura-^[28b, 29] und Negishi-Kupplungen^[28b, 30] (Schema 2.3-2.6).



Schema 2.3. Olefin-Kreuzmetathese in PTS-Mizellen.



Schema 2.4. Heck-Kupplung in PTS- oder TPGS-750-M-Mizellen.



Schema 2.5. Suzuki-Miyaura-Kupplung in PTS- oder TPGS-750-M-Mizellen.

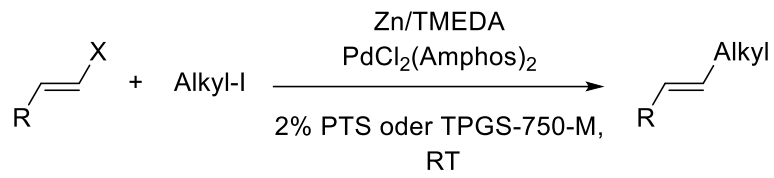
[26] a) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 59-72; b) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, W. W. Y. Leong, B. R. Taft, D. V. Krogstad, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5061-5073.

[27] a) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, G. T. Aguinaldo, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 953-956; b) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1057-1063.

[28] a) B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1329-1332; b) B. H. Lipshutz, B. R. Taft, A. R. Abela, S. Ghorai, A. Krasovskiy, C. Duplais, *Platinum Met. Rev.* **2012**, *56*, 62-74.

[29] a) B. H. Lipshutz, T. B. Petersen, A. R. Abela, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1333-1336; b) B. H. Lipshutz, A. R. Abela, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5329-5332; c) T. Nishikata, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12103-12105.

[30] a) A. Krasovskiy, C. Duplais, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15592-15593; b) A. Krasovskiy, C. Duplais, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4742-4744.

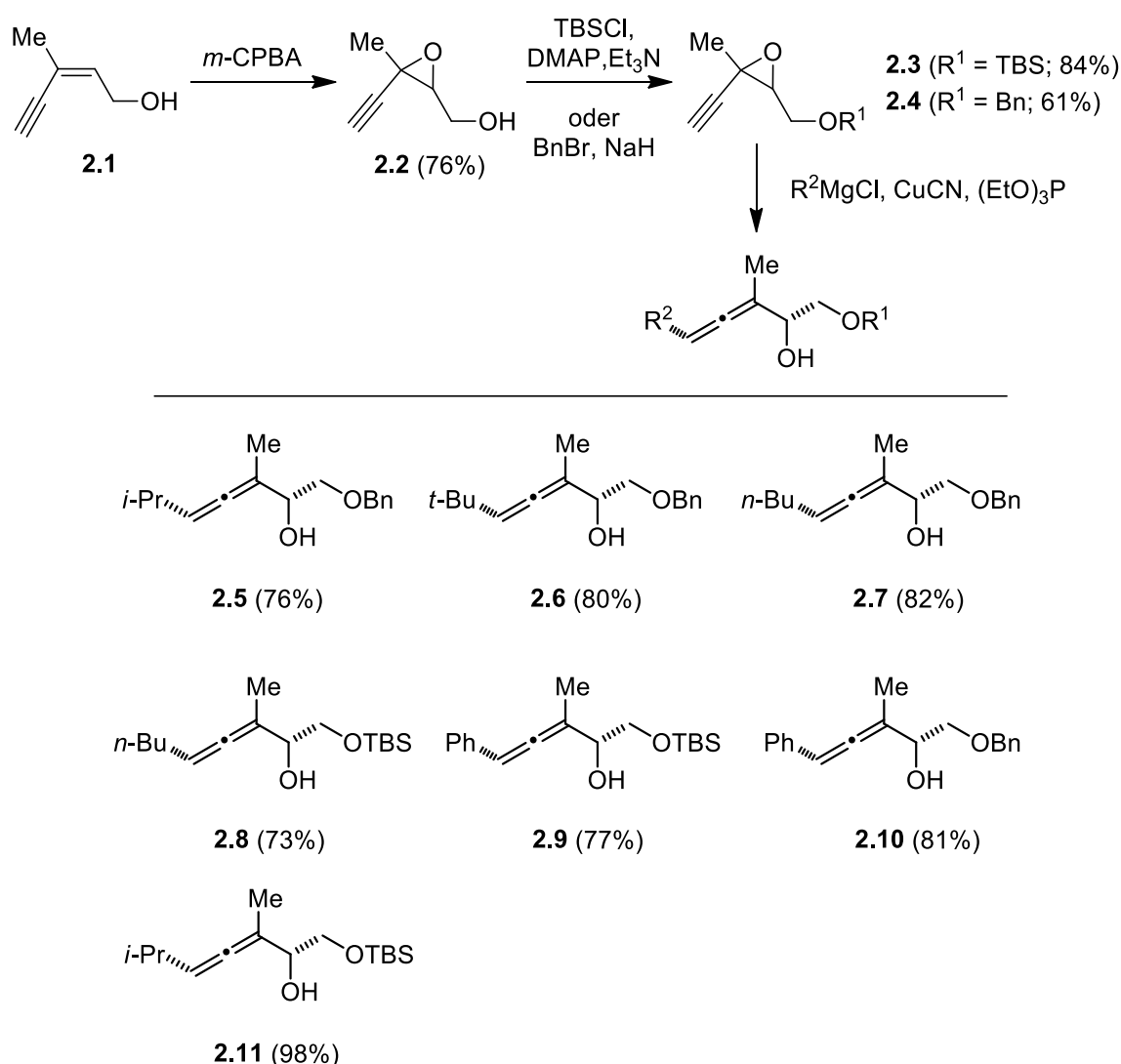


Schema 2.6. Negishi-Kupplung in PTS- oder TPGS-750-M-Mizellen.

2.2 Ergebnisse und Diskussion

2.2.1 Darstellung von α -funktionalisierten Allenen

Die α -Hydroxyallene **2.5** - **2.11** wurden ausgehend von kommerziell erhältlichem (Z)-Eninol (**2.1**) hergestellt. Dazu wurde dieses mit *m*-CPBA zum Epoxid **2.2** umgesetzt (76 % Ausbeute) und der primäre Alkohol dann TBS- oder Benzyl-geschützt (84% bzw. 61% Ausbeute). Im letzten Schritt folgte die Kupfer-vermittelte S_N2' -Substitution mit verschiedenen Grignard-Verbindungen. Die α -Hydroxyallene **2.5** - **2.11** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten von 73-98% erhalten werden (Schema 2.7).^[31,32]

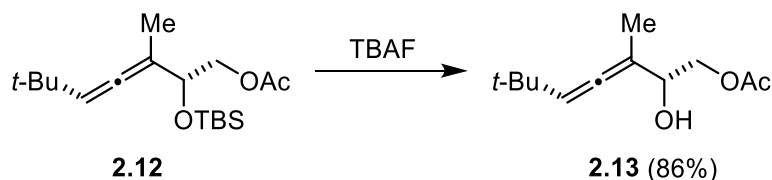


Schema 2.7. Darstellung der α -Hydroxyallene **2.5** - **2.11**.

[31] P. Pale, J. Chucho, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019-1025.

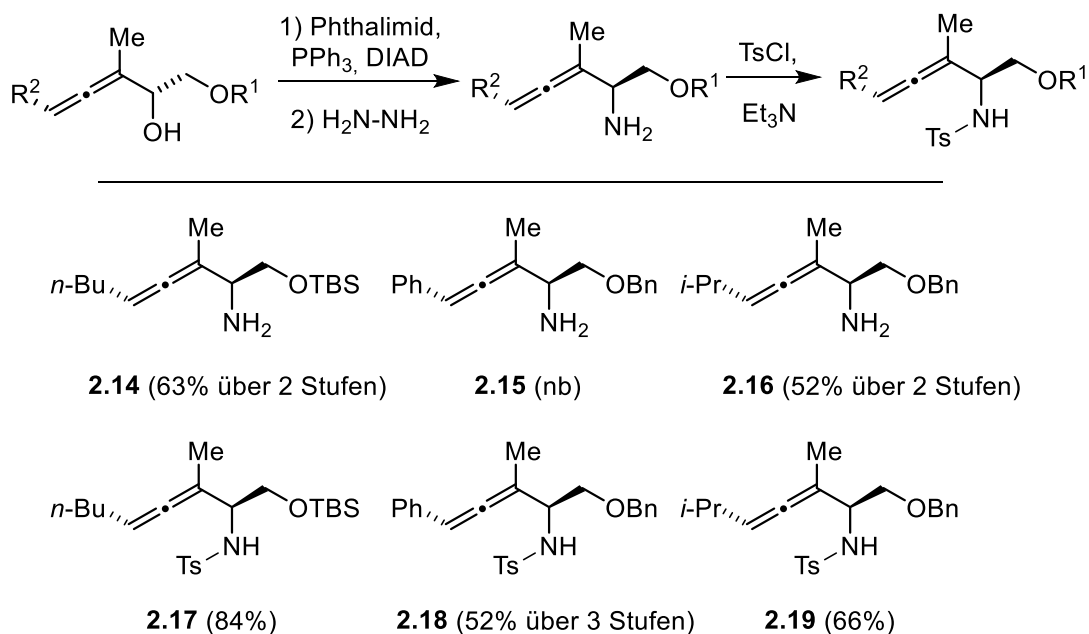
[32] R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3930-3932.

Das α -Hydroxyallen **2.13** konnte über einen anderen Syntheseweg erhalten werden. Der allenische Vorläufer **2.12** wurde von Birgit Gockel hergestellt und war noch in großer Menge vorhanden.^[33] Durch Entfernung der Silyl-Schutzgruppe mit TBAF konnte das α -Hydroxyallen **2.13** in einer Ausbeute von 86% erhalten werden (Schema 2.8).



Schema 2.8. Darstellung von α -Hydroxyallen **2.13**.

Ausgehend von den α -Hydroxyallen **2.8**, **2.10** und **2.5** wurden Tosyl-geschützte α -Aminoallene hergestellt. Dazu wurden zunächst in einer Mitsunobu-Reaktion mit anschließender Hydrazinolyse die entsprechenden ungeschützten α -Aminoallene **2.14**, **2.15** und **2.16** erhalten. Dabei ist zu beachten, dass eine Inversion am Chiralitätszentrum vom Alkohol zum Amin stattfindet. Im letzten Schritt wird dann das sekundäre Amin mit einer Tosyl-Schutzgruppe geschützt (Schema 2.9).^[3b]



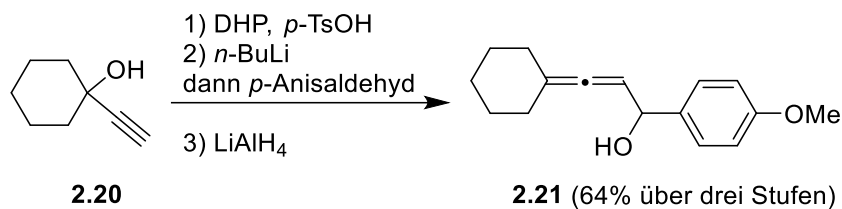
Schema 2.9. Darstellung von ungeschützten und geschützten α -Aminoallen.

[33] B. Gockel, *Diplomarbeit*, Universität Dortmund, 2006.

Ergebnisse und Diskussion

Aus vorangegangenen Arbeiten war bereits bekannt, dass ein ungeschütztes Amin in der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung den Katalysator desaktivieren kann und dadurch die Reaktionen erheblich länger dauern.^[3b, 3e, 19, 34]

Das α -Hydroxyallen **2.21** konnte ausgehend vom Propargylalkohol **2.20** nach Horváth und Bäckvall in einer dreistufigen Synthese erhalten werden.^[35] Der sekundäre Alkohol wurde zunächst mit DHP und einer katalytischen Menge *p*-TsOH in eine Abgangsgruppe umgewandelt. Im nächsten Schritt wurde das Alkin mit *n*-BuLi deprotoniert und *p*-Anisaldehyd addiert. Nach Reduktion mit LiAlH₄ wurde das α -Hydroxyallen **2.21** in einer Ausbeute von 64% über drei Stufen erhalten (Schema 2.10).^[36]



Schema 2.10. Darstellung von α -Hydroxyallen **2.21**.

[34] A. Richters, *Bachelorarbeit*, Universität Dortmund, **2007**.

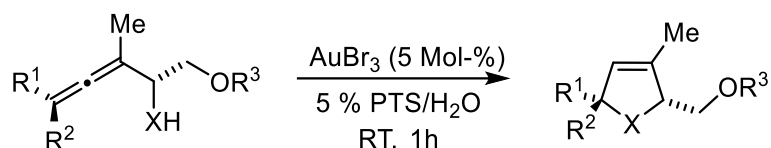
[35] A. Horváth, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8120-8126.

[36] M. Tokarski, *Bachelorarbeit*, Universität Dortmund, **2007**.

2.2.2 Gold-katalysierte Cycloisomerisierung in mizellaren Systemen

Bereits in einer früheren Arbeit^[19] konnte gezeigt werden, dass Gold-katalysierte Cycloisomerisierungen^[37] von α -funktionalisierten Allenen^[38] in mizellaren Systemen durchgeführt werden können. Dort wurden zunächst die α -Hydroxyallene **2.5** - **2.8** untersucht. Umsetzung dieser mit 5 Mol-% AuBr₃ in einer 5 % wässrigen PTS-Lösung an Luft und bei Raumtemperatur führte zu den 2,5-Dihydrofuranen **2.22** - **2.25**^[3a, 39] mit einer Ausbeute von 42-88% (Tabelle 2.1, Eintrag 1-4).

Tabelle 2.1. Die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von α -funktionalisierten Allenen in PTS/Wasser.



Eintrag	E	R ¹	R ²	R ³	X	P (Ausbeute)
1	2.5	<i>i</i> -Pr	H	Bn	O	2.22 (42%)
2	2.6	<i>t</i> -Bu	H	Bn	O	2.23 (62%)
3	2.7	<i>n</i> -Bu	H	Bn	O	2.24 (48%)
4	2.8	<i>n</i> -Bu	H	TBS	O	2.25 (88%) ^{a)}
5	2.14	H	<i>n</i> -Bu	TBS	NH	2.26 (10%) ^{b)}
6	2.17	H	<i>n</i> -Bu	TBS	NTs	2.27 (60%)

a) 42% Ausbeute von **2.24** in Abwesenheit von PTS. b) Reaktionszeit 24 h.

Es war nicht überraschend,^[3b, 3e] dass das ungeschützte α -Aminoallen **2.14** unter diesen Bedingungen sehr unreaktiv war (Eintrag 5), wohingegen das tosylierte Aminoallen **2.17** mit 60 % Ausbeute in das korrespondierende Pyrrolin umgewandelt werden konnte (Eintrag 6). Dies lässt sich durch die Desaktivierung des Gold-Katalysators durch das Lewis-basische Amin erklären.

[37] a) N. Krause, V. Belting, C. Deutsch, J. Erdsack, H.-T. Fan, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Morita, F. Volz, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1063-1069; b) N. Krause, Ö. Aksin-Artok, V. Breker, C. Deutsch, B. Gockel, M. Poonoth, Y. Sawama, Y. Sawama, T. Sun, C. Winter, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1529-1536.

[38] N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994-2009.

[39] a) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, J. Canisius, *Synthesis* **2002**, 1759-1774; b) C. Deutsch, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synlett* **2007**, 1790-1794.

Ergebnisse und Diskussion

Obwohl diese ersten Ergebnisse bereits die Durchführbarkeit der Gold-Katalyse in mizellaren Systemen zeigten, war eine Optimierung der Reaktionsbedingungen nötig. Es war bekannt, dass die PTS-Mizellen stark durch die Anwesenheit von Salzen vergrößert werden und damit schnellere Reaktionen in Kreuzkupplungen und Olefin-Metathesen erzielt werden können.^[20, 26] Um zu ermitteln, ob dieser Effekt auch in der Gold-Katalyse verwendet werden kann, wurden dynamische Lichtstreuungsmessungen einer 2 % wässrigen PTS-Lösung mit steigender NaCl-Konzentration durchgeführt (Abbildung 2.5).

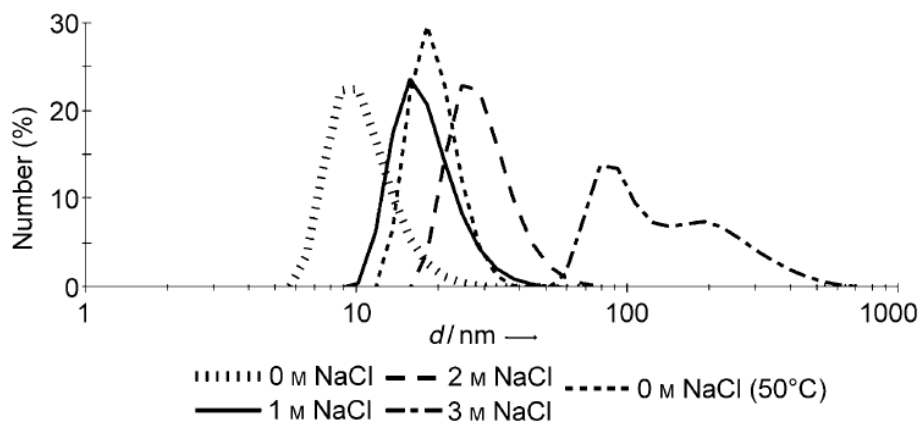
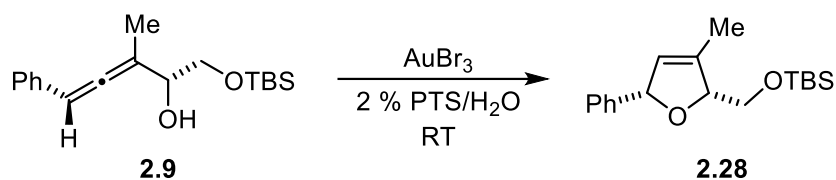


Abbildung 2.5. Der Effekt der Salzkonzentrationen auf den durchschnittlichen Durchmesser von PTS-Mizellen, aufgenommen durch dynamische Lichtstreuungs-Messungen (DLS).

Der durchschnittliche Durchmesser steigt von 10 nm in Wasser bis 100 nm mit 3 M NaCl. Interessanterweise führt eine höhere Temperatur ebenfalls zu größeren Mizellen.

In die durch Zusatz von Salz vergrößerten mizellaren Reaktionskammern kann zur gleichen Zeit mehr Katalysator und Substrat wandern und dadurch werden schnellere Umsetzungen erwartet. Tatsächlich wurde die Reaktionszeit für die vollständige Umsetzung von Allenol **2.9** zu 2,5-Dihydrofuran **2.28** in 2 % wässriger PTS-Lösung von 45 min (kein NaCl) auf 10min (3 M NaCl) reduziert (Tabelle 2.2, Eintrag 1-4). Sogar mit geringeren Katalysatorbeladungen von 2 oder 1% war die Reaktion noch schneller als in Abwesenheit von NaCl (Eintrag 5 und 6 vs 1). Hohe Ausbeuten von 80-88 % wurden in allen Fällen erreicht.

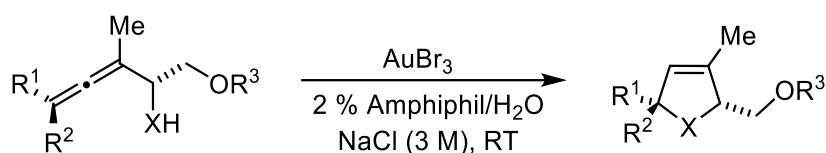
Tabelle 2.2. Der Effekt der Salzkonzentration auf die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von Allenol **2.9** in PTS/Wasser.



Eintrag	AuBr ₃ (Mol-%)	NaCl	t [min]	Ausbeute
1	5	0 M	45	80%
2	5	1 M	30	88%
3	5	2 M	20	86%
4	5	3 M	10	88%
5	2	3 M	20	88%
6	1	3 M	30	84%

Unter diesen optimierten Bedingungen wurden verschiedene α -Hydroxy- und α -Aminoallene in die entsprechenden Heterocyclen in hohen Ausbeuten, innerhalb von 10-80 Minuten, bei Raumtemperatur und an Luft umgewandelt (Tabelle 2.3). Die Reaktion toleriert die Anwesenheit von Säure-labilen Silyl-Ethern (Eintrag 1, 4, 7-10), aber auch Ester-Funktionen (Eintrag 3) und Sulfonamiden (Eintrag 4-6). Im Vergleich zu den entsprechenden Allenolen reagieren die tosylierten α -Aminoallene langsamer, haben aber ähnlich gute Ausbeuten (Eintrag 4 und 5 vs 1 und 2).

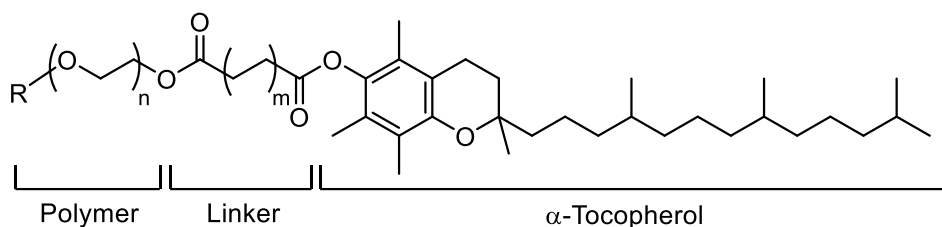
Tabelle. 2.3. Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von α -funktionalisierten Allenen in der Anwesenheit von PTS oder TPGS-750-M und NaCl.



Eintrag	E	R ¹	R ²	R ³	X	AuBr ₃ (Mol-%)	Amphiphil	t [min]	P (Ausbeute)
1	2.8	<i>n</i> -Bu	H	TBS	O	2	PTS	30	2.25 (88%)
2	2.10	Ph	H	Bn	O	2	PTS	40	2.29 (84%)
3	2.13	<i>t</i> -Bu	H	Ac	O	2	PTS	40	2.30 (90%)
4	2.17	H	<i>n</i> -Bu	TBS	NTs	2	PTS	60	2.27 (76%)
5	2.18	H	Ph	Bn	NTs	2	PTS	80	2.31 (82%)
6	2.19	H	<i>i</i> -Pr	Bn	NTs	2	PTS	60	2.32 (87%)
7	2.9	Ph	H	TBS	O	1	PTS	70	2.28 (82%)
8	2.9	Ph	H	TBS	O	1	TPGS-750-M	40	2.28 (88%)
9	2.11	<i>i</i> -Pr	H	TBS	O	1	PTS	30	2.33 (86%)
10	2.11	<i>i</i> -Pr	H	TBS	O	1	TPGS-750-M	10	2.33 (92%)
11	2.6	<i>t</i> -Bu	H	Bn	O	1	PTS	60	2.23 (84%)
12	2.6	<i>t</i> -Bu	H	Bn	O	1	TPGS-750-M	60	2.23 (85%)
13	2.7	<i>n</i> -Bu	H	Bn	O	1	PTS	80	2.24 (83%)
14	2.7	<i>n</i> -Bu	H	Bn	O	1	TPGS-750-M	70	2.24 (78%)
15	2.5	<i>i</i> -Pr	H	Bn	O	2	PTS	60	2.22 (82%)
16	2.5	<i>i</i> -Pr	H	Bn	O	2	TPGS-750-M	60	2.22 (76%)

Wie bereits am Anfang des Kapitels erläutert wurde, sind die Unterschiede der Strukturen von PTS und TPGS-750-M sehr klein. Trotzdem weisen die beiden Mizellbildner bezüglich ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften erhebliche Unterschiede auf (Tabelle 2.4).

Tabelle. 2.4. Zusammenfassung der wesentlichen Unterschiede von PTS und TPGS-750-M.



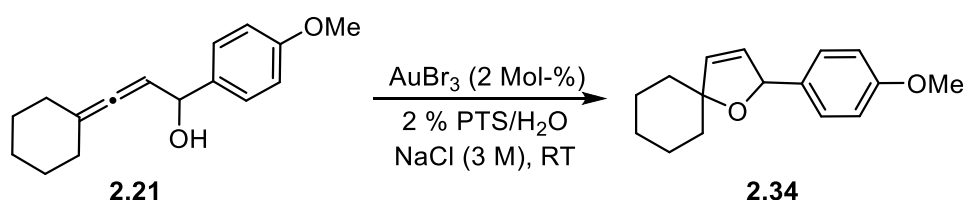
Unterschiede	PTS	TPGS-750-M
Polymer	PEG-600 (n = 13, R = H)	monomethyliertes PEG-750 (n = 16, R = Me)
Linker	Sebacinsäure (m = 4)	Bernsteinsäure (m = 1)
Aggregatzustand bei RT	flüssig	fest
durchschnittlicher Mizelldurchmesser in wässriger Lösung ^{a)}	ca. 24 nm	ca. 53 nm
Form der Mizellen in wässriger Lösung ^{b)}	kugel- und schlauchförmig	vorwiegend schlauchförmig

a) Mit Hilfe von DLS bestimmt. b) Mit Hilfe von Cryo-TEM bestimmt.

Aus diesem Grund werden auch für die Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen verschiedene Eigenschaften erwartet. Tatsächlich verläuft die Cycloisomerisierung von Allenol **2.9** und **2.11** mit einem TBS-Ether schneller und mit höheren Ausbeuten in der TPGS-750-M-Lösung (Tabelle 2.3, Eintrag 8 und 10 vs 7 und 9); im Falle von Substrat **2.11** wurden nur 10 Minuten benötigt um Produkt **2.33** in 92 % Ausbeute zu erhalten (Eintrag 10). Interessanterweise wird dieser Unterschied nicht für die Benzyloxy- α -hydroxyallene **2.6** und **2.7** beobachtet (Eintrag 11-14).

Die meisten bisher untersuchten α -funktionalisierten Allene waren ölig oder flüssig und daher gut löslich im wässrigem Reaktionsmedium. Beim Allenol **2.21** handelt es sich hingegen um einen Feststoff und dieser scheint zunächst unlöslich in wässriger PTS-Lösung. Um dieses Substrat in das Dihydrofuran **2.34** umzuwandeln, wurde es in 2 % wässriger PTS-Lösung mit NaCl (3 M) für 30 Minuten stark gerührt, bevor AuBr₃ (2 Mol-%) hinzugegeben wurde. Unter diesen Bedingungen dauerte es eine Stunde bei Raumtemperatur für die komplette Umwandlung zu Produkt **2.34** mit einer Ausbeute von 85 % (Tabelle 2.5, Eintrag 1). Mit Allen **2.21** wurde auch die Wiederverwendbarkeit des Gold-Katalysators im mizellaren System getestet. Nach Extraktion des Produkts mit *n*-Hexan wurde eine verringerte Reaktivität beobachtet. Dies lässt sich durch die Diffusion von *n*-Hexan in das Mizellinnere erklären. Dadurch steht ein kleinerer Raum für die Substrate zur Verfügung. Dieses Problem kann umgangen werden, indem entweder überschüssiges *n*-Hexan unter reduziertem Druck entfernt wird oder (bevorzugt) durch Verlängerung der Zeit zur Phasentrennung. Im letzten Fall konnte frisches Edukt zu der mizellaren Gold-Katalysator-Lösung gegeben werden und Produkt **2.34** konnte in etwas längeren Reaktionszeiten mit guten Ausbeuten erhalten werden (Eintrag 2-4).

Tabelle. 2.5. Wiederverwendung der AuBr₃/PTS-Katalysator-Lösung bei der Cycloisomerisierung von Allenol **2.21**.



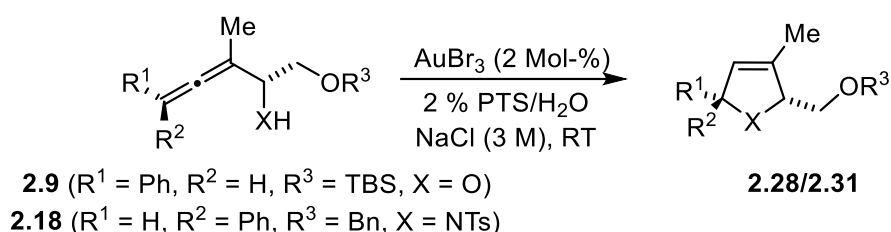
Eintrag	Durchlauf	t [min]	Ausbeute
1	1	60	85%
2	2	70	86%
3	3	70	84%
4	4	70	88%

Diese Ergebnisse demonstrieren ebenfalls die hohe Stabilität des Gold-Katalysators in PTS-Mizellen.

Die Recyclingfähigkeit wurde weiterhin für das acyclische α -Hydroxyallen **2.9** und das geschützte α -Aminoallen **2.18** untersucht (Tabelle 2.6). Für beide Substrate wurden in

vier Durchläufen beständig hohe Ausbeuten der Heterocyclen **2.28** (88-91 %) und **2.31** (80-83 %) erzielt. Wie schon bei Allen **2.21** wurde nach dem ersten Durchlauf ein kleiner Abfall der Katalysator-Reaktivität beobachtet.

Tabelle 2.6. Wiederverwendung der AuBr₃/PTS-Katalysator-Lösung bei der Cycloisomerisierung der Allene **2.9** und **2.18**.



Eintrag	Durchlauf	E	t [min]	P (Ausbeute)	Herausspülen ^{a)}
1 ^{a)}	1	2.9	40	2.28 (88%)	0.08%
2 ^{a)}	2	2.9	50	2.28 (91%)	0.10%
3 ^{a)}	3	2.9	50	2.28 (88%)	0.07%
4 ^{a)}	4	2.9	50	2.28 (88%)	0.04%
5	1	2.18	80	2.31 (82%)	–
6	2	2.18	100	2.31 (83%)	–
7	3	2.18	100	2.31 (82%)	–
8	4	2.18	100	2.31 (80%)	–

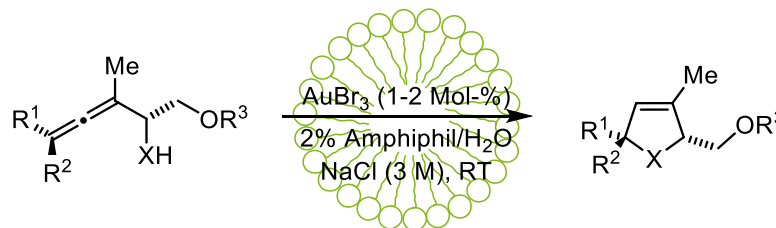
a) Goldmenge in den Hexan-Extrakten nach ICP-MS-Analysen: 1.72 µg (Erster Durchlauf), 2.10 µg (Zweiter Durchlauf), 1.40 µg (Dritter Durchlauf), 0.85 µg (Vierter Durchlauf); Original-Katalysatorbeladung: 4.60 mg AuBr₃ (2.07 mg Au).

Abschließend wurde der mizellare Gold-Katalysator auf die Menge des herausgespülten Katalysators untersucht, ein wichtiges Kriterium für die Wiederverwendung und die Anwendung der Methode bei der Synthese von pharmakologisch aktiven Produkten. Analysen durch ICP-MS der *n*-Hexan-Extrakte, die bei der Cycloisomerisierung von Allenol **2.9** anfielen, offenbarten einen Goldgehalt zwischen 0,04 und 0,10 % der ursprünglichen Katalysatorbeladung (Tabelle 2.6, Eintrag 1-4). Bei diesen vier Durchläufen gingen demnach nur 0,29 % des Gold-Katalysators verloren, was darauf schließen lässt, dass der Gold-Katalysator im mizellaren System viele hundert Mal wiederverwendet werden kann.

2.3 Zusammenfassung und Ausblick

Aufbauend auf den Arbeiten der vorangegangenen Diplomarbeit konnte die Gold-Katalyse in mizellaren System weiterentwickelt werden.

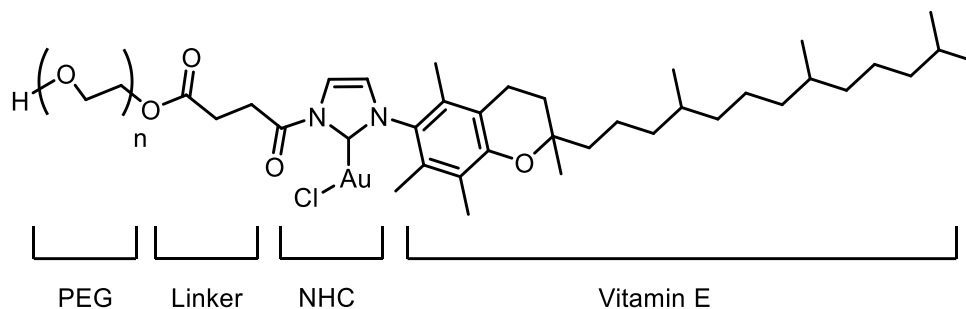
Durch Zugabe von kostengünstigem und leicht zugänglichem Kochsalz konnte die Reaktionszeit erheblich verkürzt werden. Es konnte mit Hilfe von DLS-Messungen gezeigt werden, dass der Grund dafür in einer Vergrößerung der Mizellen liegt. Mehr Startmaterial und Katalysator können zur gleichen Zeit in das Innere der jetzt deutlich größeren Mizellen vordringen und miteinander reagieren. Dies ermöglichte eine Verringerung der Katalysatorbeladung bei gleichbleibenden Ausbeuten und Reaktionszeiten. Viele α -funktionalisierte Allene konnten mit dieser weiterentwickelten Methode in guten Ausbeuten (78-92%) und kurzen Reaktionszeiten (10-80 min.) in die entsprechenden Heterocyclen umgewandelt werden (Schema 2.11).



Schema 2.11. Weiterentwicklung der Gold-Katalyse in mizellaren Systemen.

Des Weiteren ist es gelungen, sowohl den Katalysator als auch das Reaktionsmedium wiederzuverwenden. ICP-MS-Messungen haben zusätzlich gezeigt, dass nur geringe Mengen der ursprünglichen Katalysatorbeladungen herausgespült werden (0.29% nach vier Durchläufen).

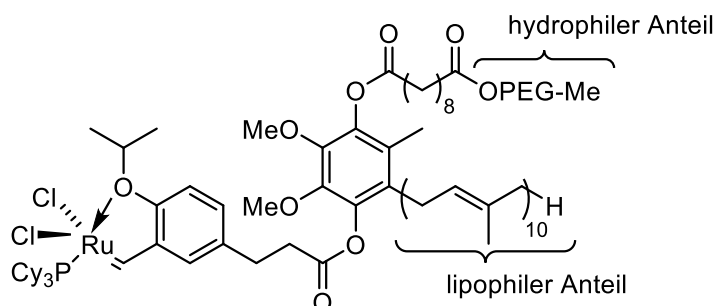
Um diesen Wert zu verbessern bleiben nur wenige Möglichkeiten. Eine Immobilisierung des Katalysators im lipophilen Teil des Amphiphils stellt einen Weg dar (Schema 2.12).



Schema 2.12. Immobilisierung des Katalysators innerhalb des Tensids.

Die Synthese ist recht umfangreich und am Ende stellt sich die Frage: Zeigt dieser Amphiphil-Katalysator-Hybrid die gewünschte Reaktivität und Stabilität?

Lipshutz *et al.* gelang es 2009, den PQS-Grubbs-Hoveyda-Katalysator-1-Hybriden herzustellen. Dieser setzt sich aus den Bestandteilen PQS (PEG, UbiQuinol und Sebactat), dem Grubbs-Hoveyda-Katalysator (Typ 1) und einem Linker zusammen (Schema 2.13).^[40]



Schema 2.13. Immobilisierung des Katalysators innerhalb des Tensids.

Mit diesem Hybriden gelang es, Ruthenium-katalysierte Ringschluss und Kreuzmetathesen in wässrigem Medium und ohne Verlust des Katalysators durchzuführen. Im Jahr 2010 folgte dann auch der entsprechende Hybrid für den Grubbs-Hoveyda-Katalysator (Typ 2).^[41]

[40] S. Ghorai, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 705-708.

[41] S. Ghorai, B. H. Lipshutz, *Tetrahedron*, **2010**, *5*, 1057-1063.

Experimenteller Teil

2.4 Experimenteller Teil

Vorbemerkungen

Die analytischen Daten der im Folgenden aufgeführten Verbindungen wurden mit folgenden Materialien und nachstehender Geräte ermittelt:

Dünnschichtchromatographie: Die Reaktionskontrolle erfolgte auf DC-Fertigplatten Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F254 der Firma *Merck*. Neben der Detektion der Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) wurden die Chromatogramme durch Eintauchen in eine der folgenden Lösungen und anschließendes Erwärmen (Heißluftfön) angefärbt.

Kaliumpermanganatlösung: 9 g KMnO_4 , 12.6 g K_2CO_3 , 15 mL NaOH (5% in Wasser), 900 mL demineralisiertes Wasser.

Anisaldehydlösung: 12.8 mL Anisaldehyd, 4.8 mL Eisessig, 13.2 mL konz. H_2SO_4 , 440 mL Ethanol.

Flashchromatographie: Die präparative säulenchromatographische Reinigung erfolgte auf Kieselgel der Firma *Macherey & Nagel* (Kieselgel 60M, Korngröße 0.04-0.063 mm) bzw. *Acros* (Korngröße 0.035-0.07 mm). Für die Chromatographie wurden stets destillierte Lösungsmittel verwendet. Für die Filtration über Celite wurde *Hyflo Super Cel* der Firma *Fluka* verwendet.

Analytische GC und HPLC: Gaschromatographische Analysen wurden an einem Gaschromatographen GC 8000 TOP der Firma *CE Instruments* mit Helium als Trägergas (80 kPa) und der Kapillarsäule CP-SIL-5CB (30 m, 0.32 mm ID, DF 0.25 μm) vorgenommen. Chirale Messungen fanden an einem Gaschromatographen GC 8000 TOP der Firma *CE Instruments* mit Wasserstoff als Trägergas (60 kPa) und der Kapillarsäule Hydrodex-beta-3P (25 m, 0.25 mm ID, DF 0.25 μm) statt.

Die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen (oder Diastereomerenverhältnissen) erfolgte außerdem an einem HPLC-System der Firma *Knauer* mit einem Solvent Organizer

K-1500, einer HPLC-Pumpe K-1001 und einem UV-Detektor K-2600. Als Säule wurde eine Eurocel-0.15 μ m-Säule der Firma *Knauer* mit einer Dimension von 250 x 4.6 mm verwendet.

Physikalische Daten

Kernresonanzspektroskopie: Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte, falls nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur an den Spektrometern DPX 300, DRX 400 und DRX 500 der Firma *Bruker*. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben und beziehen sich auf Chloroform ($\delta = 7.27$ bzw. $\delta = 77.23$) und Benzol ($\delta = 7.16$ bzw. $\delta = 128.0$) als interne Standards.

Die Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben. Für die Auflistung der Spinmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s (Singulett)	d (Dublett)	t (Triplett)
q (Quartett)	p (Quintett)	dd (Dublett von Dublett)
td (Triplett von Dublett)	dt (Dublett von Triplett)	qd (Quartett von Dublett)
dq (Dublett von Quartett)	br. (breit)	m (Multiplett)

Protonen von OH- und NH₂-Gruppen konnten aufgrund des Protonenaustauschs gelegentlich nicht detektiert werden und fehlen daher in einigen Spektren.

Infrarotspektroskopie: Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte als Flüssigfilm zwischen KBr-Platten an einem Avatart 320 FT-IR Spektrometer der Firma *Nicolet* und als Flüssigfilm an einem „Spectrum Two“ der Firma *Perkin-Elmer*. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm⁻¹) angegeben.

Massenspektrometrie: Massenspektren wurden mithilfe folgender Spektrometer aufgenommen:

- GC-MS-LR: Agilent HP 5973 Massenspektrometer mit eingeschlossenem Agilent HP 6890 Gaschromatographen und einer HP-5MS-Säule (25 m × 0.2 mm × 0.33 mm);
- EI-MS: Finnigan MAT 8230 (70 eV)
- GC-MS-EI/CI: Thermo Electron DFS (70 eV bzw. 120 eV) mit eingeschlossenem Trace GC Ultra 2000 Gaschromatographen und Agilent DB-5MS-Säule (30 m × 0.25 mm ID)
- ESI-MS (LR): Thermo TSQ
- HPLC-ESI-MS: Thermo LTQ Orbitrap mit eingeschlossener Hypersil-Goldsäule (50 mm × 1 mm ID, Korngröße 1.9 µm)

Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS): Die Messungen wurden mit einem Agilent 7500ce Spektrometer durchgeführt (RF Power: 1550 W, coolant gas: 15 Lmin⁻¹, carrier gas: 0.85 Lmin⁻¹, makeup gas: 0.15 Lmin⁻¹, Data acquisition mode: spectrum integration, time: 0.3 sec, nebulizer pumps: 0.08 rps).

Um den Goldgehalt der Extrakte analysieren zu können, wurden sie mit konz. HNO₃/HCl (3:1) unter Erhitzung chemisch aufgeschlossen. Danach wurden H₂O₂ und Wasser zu der Mischung gegeben.

Dynamische Lichtstreuung (DLS): Die Bestimmung der Mizelldurchmesser erfolgte mit Hilfe des Zetasizer Nano-ZS der Firma Malvern Instruments bei 25 °C und 50 °C (Laser Power: 4 mW, Wavelength: 633 nm, Scattering Angle: 173°, Measurement Technique: Noninvasive Backscatter Technology (NIBS), Laser attenuation: Automatic, transmission 100% to 0.0003%, Detector: Avalanche photodiode, Q.E. >50% at 633nm, Condensation control: Purge facility using dry air, Temperature range: 2°C to 60°C).

Die so gewonnen Daten wurden mit dem Programm Zetasizer Nano Series V5.10 der Firma Malvern Instruments ausgewertet.

Kugelrohr-Destillation: Zur Destillation kleiner Substanzmengen wurde eine Kugelrohr-Destillationsapparatur B-580 der Firma *Büchi* verwendet.

Reagenzien und Lösungsmittel

Soweit nicht anders vermerkt wurden alle feuchtigkeits- und luftempfindliche Reaktionen in sorgfältig ausgeheizten Glasgeräten und unter einer Argon-Schutzatmosphäre durchgeführt. Die Zugabe von Lösungsmitteln und Reagenzien erfolgte entweder im Argongegenstrom oder mittels Injektion durch ein Septum. Es wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Drehschiebervakuumpumpe (*Pfeiffer Vacuum*) verwendet. Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Argon gespült. Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor ihrer Benutzung von Feuchtigkeitsspuren befreit. Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Diethylether, Toluol und Dimethylformamid wurden vor Verwendung mit der Lösungsmitteltrocknungsanlage MB-SPS 800 der Firma *Braun* getrocknet. Aceton wurde durch Lagerung über Molekularsieb (4 Å) getrocknet. Methanol wurde über Magnesium zum Sieden gebracht und frisch destilliert. Die Gehaltsbestimmungen der verwendeten Grignard-Reagenzien und *n*-Butyllithium erfolgten nach *Jones* und *Love* durch Titration gegen Salicylaldehyd-Phenylhydrazin^[42] bzw. durch Titration gegen Diphenylelessigsäure^[43].

Bezugsquellen: Soweit nicht anders angegeben, wurden die eingesetzten Reagenzien von den Firmen *Acros*, *Aldrich*, *AlfaAesar (Lancaster)* und *Fluka* bezogen. (*E*)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol und (*Z*)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol wurden von der Firma *DSM* zur Verfügung gestellt.

[42] B. E. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.

[43] W. G. Kofron, L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879-1880.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 2.1: S_N2'-Substitution von Propargyloxiranen mit Magnesiumcupraten^[44]

Zu einer Suspension von 1.2 Äq. Kupfer(I)-cyanid in abs. THF (10 mL/mmol) wurden bei Raumtemperatur 1.2 Äq. Triethylphosphit getropft. Die Reaktionsmischung wurde etwa 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bis das Kupfersalz vollständig suspendiert war, und anschließend auf -40°C gekühlt. Nach Zugabe von 2.4 Äq. der entsprechenden Grignardverbindung wurde die klare Cuprat-Lsg. weitere 30 Minuten unter Erwärmung auf -30°C gerührt, bevor bei -40°C 1.0 Äq. des Propargyloxirans, gelöst in abs. THF (2 mL/mmol) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde so lange bei dieser Temperatur gerührt, bis mittels DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachzuweisen war. Durch Zugabe einer ges. NH₄Cl-Lsg. (0.5 mL/mmol Epoxid) wurde die Reaktion hydrolysiert und dazu weitere 15 Minuten unter Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt. Anschließende Filtration über Celite, Trocknung über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel lieferte das gewünschte Produkt.

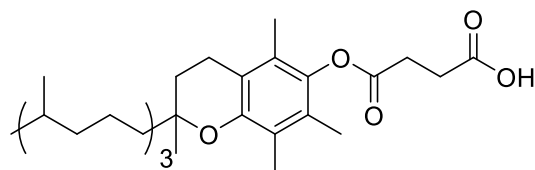
AAV 2.2: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von α -funktionalisierten Allenen in mizellaren Systemen

In einem 3 ml Schraubdeckelgläschen mit Magnetrührstäbchen wurde zunächst ohne Schutzgasatmosphäre die PTS- oder TPGS-750-M-Lsg. vorgelegt. Nach Zugabe des entsprechenden α -funktionalisierten Allens wurde sehr stark gerührt bis eine milchige Suspension entstand. Die Reaktion wurde mit der Zugabe des Gold- und/oder Silberkatalysators bei RT gestartet. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch Entnahme kleiner Proben, welche mit Et₂O extrahiert und anschließend durch DC überprüft wurden. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, kam eine kleine Menge Et₃N hinzu, um den Goldkatalysator zu deaktivieren. Die Lösung wurde mit EtOAc aufgenommen und über Celite filtriert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

[44] A. Hoffmann-Röder, *Dissertation*, Universität Dortmund, 2002.

Arbeitsvorschriften und Analytische Daten

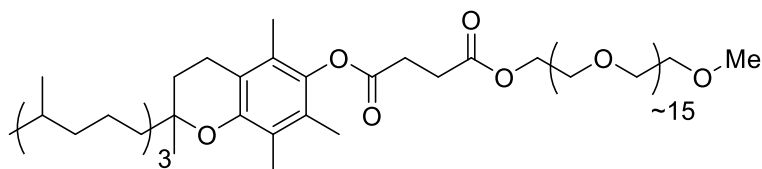
Darstellung von DL- α -Tocopherolsuccinat (1.3)



Zu einer Lösung von DL- α -Tocopherol (4.30 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und Bernsteinsäureanhydrid (1.50 g, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) in Toluol (20 mL) wurde Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol, 0.25 Äq.) bei RT zugegeben, dann wurde auf 60 °C erhitzt und für 5 h gerührt. Danach wurde Wasser hinzugegeben und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 1 N HCl (3 x 50 mL) und Wasser (2 x 30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc, 10/1 - 4/1) gereinigt. DL- α -Tocopherolsuccinat (4.77 g, 90% Ausbeute) wurde als weißer Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[20]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.00-2.88 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 3H), 1.43-1.05 (m, 21H), 0.88-0.84 (m, 12H).

Darstellung von D- α -Tocopherol-polyethyleneglycol-750-succinatmonomethylether (1.4)



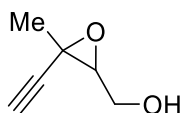
Eine Mischung aus DL- α -Tocopherolsuccinat (4.77 g, 9.0 mmol, 1.0 Äq.), Poly(ethyleneglycol)-monomethylether-750 (6.44 g, 8.6 mmol, 0.95 Äq.) und *p*-TsOH (0.24 g, 1.3 mmol, 14 Mol-%) in Toluol (20 mL) wurde für 5 h mit Hilfe eines Wasserabscheiders zum Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt war, wurde sie in ges. NaHCO₃-Lsg. gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (3 x 50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (2 x 30 mL)

Experimenteller Teil

gewaschen, über Na_2SO_4 und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt (9.78 g, 92% Ausbeute) wurde als gelblicher, wachsartiger Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[20]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.28-4.26 (m, 2H), 3.71-3.54 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.55-1.04 (m, 24H), 0.87-0.83 (m, 12H).

Darstellung von (3-Ethynyl-3-methyloxiran-2-yl)methanol (2.2)

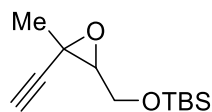


Zu einer Lösung aus (*Z*)-3-Methylpent-2-en-4-inol (2.00 g, 20.8 mmol, 1.0 Äq.) in 40 mL abs. CH_2Cl_2 wurden bei 0°C sukzessive Na_2HPO_4 (4.43 g, 31.2 mmol, 1.5 Äq.) und *m*-CPBA (7.2 g, 41.6 mmol, 2.0 Äq) zugefügt und diese über Nacht gerührt. Die Hydrolyse erfolgte durch Zugabe von 200 mL ges. Na_2CO_3 -Lsg.. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden jeweils mit ges. Na_2CO_3 -Lsg und ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Epoxid (1.79 g, 76% Ausbeute) als weißer Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[31]

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.86 (dd, $J = 12.4, 4.7$ Hz, 1 H), 3.78 (dd, $J = 12.4, 6.2$ Hz, 1 H), 3.04 (dd, $J = 5.9, 5.0$ Hz, 1 H), 2.33 (s, 1 H), 2.04 (br. s, 1 H), 1.51 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 80.8, 73.2, 63.7, 62.5, 51.6, 23.1.

Darstellung von *t*-Butyl((3-ethinyl-3-methyloxiran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (2.3)

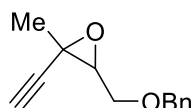


(3-Ethynyl-3-methyloxiran-2-yl)methanol (0.75 g, 6.7 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 15 mL abs. CH₂Cl₂, wurden mit DMAP (33 mg, 0.3 mmol, 0.04 Äq.), Et₃N (1.1 mL, 8.0 mmol, 1.2 Äq.) und *t*-Butylchlorodimethylsilan (1.11 g, 7.4 mmol, 1.1 Äq.) umgesetzt. Nach Hydrolyse mit 7 mL ges. NaHCO₃-Lsg., Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) wurde das silylierte Epoxid (1.28 g, 84 % Ausbeute) als blassgelbes Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[44]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.91 (dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1 H), 3.81 (dd, *J* = 11.5, 5.3 Hz, 1 H), 3.03 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 2.38 (s, 1 H), 1.57 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.13 - 0.08 (2 s, 6 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 81.3, 73.0, 64.4, 63.2, 51.6, 26.1, 23.3, 18.2, -5.0.

Darstellung von 3-((Benzyloxy)methyl)-2-ethinyl-2-methyloxiran (2.4)

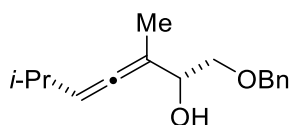


Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (0.64 g, 26.5 mmol, 1.7 Äq.) in 50 mL abs. THF wurde bei 0 °C (3-Ethynyl-3-methyloxiran-2-yl)methanol (1.75 g, 15.6 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 20 mL abs. THF, zu getropft. Nach 30 Minuten wurde Benzylbromid (2.41 mL, 20.3 mmol, 1.3 Äq.), gelöst in 20 mL THF, zu getropft und bei RT über Nacht gerührt. Die Hydrolyse erfolgte durch ges. NH₄Cl-Lsg. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan/EtOAc, 10:1). Das Benzyl geschützte Epoxid (1.92 g, 61% Ausbeute) konnte als gelbliches Öl erhalten werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[32]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46 - 7.28 (m, 5 H), 4.67 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.57 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 3.84 (dd, $J = 4.8, 11.3$ Hz, 1 H), 3.71 (dd, $J = 11.3, 5.5$ Hz, 1 H), 3.13 (t, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 2.37 (s, 1 H), 1.57 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 138.0, 128.6, 128.0, 81.0, 73.6, 69.7, 62.6, 51.1, 23.2.

Darstellung von 1-(Benzyloxy)-3,6-dimethylhepta-3,4-dien-2-ol (2.5)



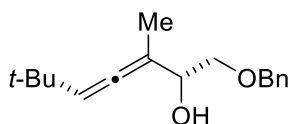
Das beschriebene α -Hydroxyallen wurde nach AAV 2.1 ausgehend von 3-((Benzyloxy)methyl)-2-ethinyl-2-methyloxiran (1.0 g, 4.94 mmol, 1.0 Äq.) und $i\text{-PrMgCl}$ (5.9 mL, 2 M in Et_2O , 2.4 Äq.) als gelbliches Öl (924 mg, 76% Ausbeute) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46 - 7.24 (m, 5 H), 5.35 - 5.22 (m, 1 H), 4.66 - 4.52 (m, 2 H), 4.29 - 4.17 (m, 1 H), 3.66 - 3.57 (m, 1 H), 3.54 - 3.41 (m, 1 H), 2.44 - 2.36 (m, 1 H), 2.35 - 2.24 (m, 1 H), 1.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 198.9, 138.2, 128.6, 127.9, 101.4, 73.5, 71.4, 28.3, 22.7, 16.3.

IR (Film): 3427, 2958, 1965, 1454, 1108, 738, 697 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ 269.1512, gefunden 269.1514.

Darstellung von 1-(Benzyloxy)-3,6,6-trimethylhepta-3,4-dien-2-ol (2.6)

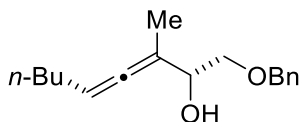
Das beschriebene α -Hydroxyallen wurde nach AAV 2.1 ausgehend von 3-((Benzyloxy)methyl)-2-ethinyl-2-methyloxiran (500 mg, 2.47 mmol, 1.0 Äq.) und *t*-BuMgCl (3.5 mL, 1.7 M in THF, 2.4 Äq.) als gelbliches Öl (515 mg, 80% Ausbeute) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41 - 7.24 (m, 5 H), 5.29 - 5.21 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.27 - 4.17 (m, 1 H), 3.66 - 3.57 (m, 1 H), 3.53 - 3.43 (m, 1 H), 2.32 (br. s, 1 H), 1.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 3 H), 1.02 (s, 12 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 197.6, 138.2, 128.6, 128.0, 106.0, 101.8, 73.6, 73.5, 71.4, 32.5, 30.4, 16.4.

IR (Film): 3433, 2956, 1963, 1455, 1074, 738, 697 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z) [$M + H$] $^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2$ 261.1849, gefunden 261.1850.

Darstellung von 1-(Benzyloxy)-3-methylnona-3,4-dien-2-ol (2.7)

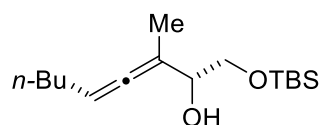
Das beschriebene α -Hydroxyallen wurde nach AAV 2.1 ausgehend von 3-((Benzyloxy)methyl)-2-ethinyl-2-methyloxiran (500 mg, 2.47 mmol, 1.0 Äq.) und *n*-BuMgCl (3.0 mL, 2.0 M in THF, 2.4 Äq.) als gelbliches Öl (529 mg, 82% Ausbeute) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42 - 7.24 (m, 5 H), 5.30 - 5.17 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.28 - 4.16 (m, 1 H), 3.61 (s, 1 H), 3.49 (s, 1 H), 2.41 (br. s, 1 H), 1.99 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 3 H), 1.44 (s, 1 H), 1.41 - 1.29 (m, 4 H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 200.7, 138.3, 128.6, 127.9, 99.9, 93.8, 73.6, 71.5, 28.9, 27.2, 22.4, 16.1.

IR (Film): 3419, 2923, 1965, 1453, 1074, 736, 697 cm^{-1} .

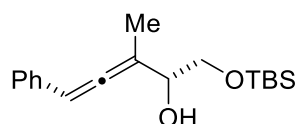
HRMS-ESI (m/z) [$M + \text{Na}$] $^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ 283.1669, gefunden 283.1669.

Darstellung von 1-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylnona-3,4-dien-2-ol (2.8)

Das beschriebene α -Hydroxyallen wurde nach AAV 2.1 ausgehend von *t*-Butyl((3-ethynyl-3-methyloxiran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (1.0 g, 4.42 mmol, 1.0 Äq.) und *n*-BuMgCl (5.3 mL, 2.0 M in THF, 2.4 Äq.) als gelbliches Öl (927 mg, 73% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[45]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.26 - 5.17 (m, 1 H), 4.11 - 3.99 (m, 1 H), 3.76 - 3.65 (m, 4 H), 3.57 (s, 4 H), 2.49 (br. s, 1 H), 2.00 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.73 (d, $J = 2.9$ Hz, 3 H), 1.47 - 1.30 (m, 4 H), 0.94 - 0.88 (m, 12 H), 0.09 (2 s, 6 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 200.1, 100.1, 93.4, 72.7, 66.3, 31.6, 29.0, 26.1, 22.4, 16.1, 14.1, -5.1.

Darstellung von 1-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-5-phenylpenta-3,4-dien-2-ol (2.9)

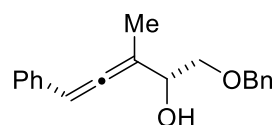
Das beschriebene α -Hydroxyallen wurde nach AAV 2.1 ausgehend von *t*-Butyl((3-ethynyl-3-methyloxiran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (300 mg, 1.33 mmol, 1.0 Äq.) und PhMgCl (2.1 mL, 1.5 M in THF, 2.4 Äq.) als farbloses Öl (311 mg, 77% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[44]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, $J = 4.3$ Hz, 4 H), 7.24 - 7.16 (m, 1 H), 6.28 - 6.19 (m, 1 H), 4.25 - 4.15 (m, 1 H), 3.83 - 3.75 (m, 1 H), 3.73 - 3.65 (m, 1 H), 2.65 - 2.52 (m, 1 H), 1.87 (d, $J = 2.8$ Hz, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.09 (2 s, 6 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 202.3, 135.0, 129.1, 126.6, 104.6, 96.5, 72.8, 66.2, 26.3, 18.8, 15.7, -4.9.

[45] Özge Aksin-Artok, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, 2010.

Darstellung von 1-(Benzyloxy)-3-methyl-5-phenylpenta-3,4-dien-2-ol (2.10)



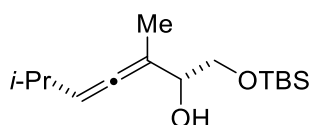
Das beschriebene α -Hydroxyallen wurde nach AAV 2.1 ausgehend von 3-((Benzyloxy)methyl)-2-ethinyl-2-methyloxiran (800 mg, 3.96 mmol, 1.0 Äq.) und PhMgCl (6.3 mL, 1.5 M in THF, 2.4 Äq.) als farbloses Öl (900 mg, 81% Ausbeute) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45 - 7.14 (m, 10 H), 6.31 - 6.18 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.48 - 4.32 (m, 1 H), 3.77 - 3.66 (m, 1 H), 3.65 - 3.55 (m, 1 H), 2.47 (br. s., 1 H), 1.88 (d, $J = 2.5$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 202.3, 138.1, 134.8, 128.8, 128.0, 127.0, 104.1, 96.5, 73.7, 73.2, 71.6, 15.4.

IR (Film): 3375, 2861, 1952, 1496, 1071, 742, 694 cm^{-1} .

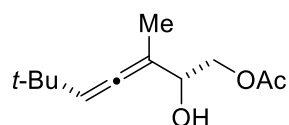
HRMS-ESI (m/z) [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}$ 298.1802, gefunden 298.1804.

Darstellung von 1-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethylhepta-3,4-dien-2-ol (2.11)

Das beschriebene α -Hydroxyallen wurde nach AAV 2.1 ausgehend von *t*-Butyl((3-ethinyl-3-methyloxiran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (500 mg, 2.21 mmol, 1.0 Äq.) und *i*-PrMgCl (2.65 mL, 2 M in Et_2O , 2.4 Äq.) als gelbliches Öl (587 mg, 98% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[15c]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.28 - 5.17 (m, 1 H), 4.11 - 3.99 (m, 1 H), 3.75 - 3.66 (m, 1 H), 3.61 - 3.52 (m, 1 H), 2.49 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 2.36 - 2.22 (m, 1 H), 1.75 (m, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H), 0.91 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 199.1, 100.9, 72.7, 66.4, 28.4, 26.1, 22.8, 18.6, 16.4, -5.1.

Darstellung von 2-Hydroxy-3,6,6-trimethylhepta-3,4-dien-1-ylacetat (2.13)

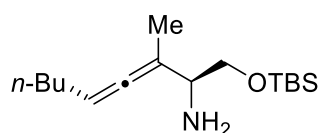
Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-3,6,6-trimethylhepta-3,4-dien-2-ylacetat (200 mg, 0.6 mmol, 1 Äq.) in 5 mL abs. THF wurden portionsweise 287 mg (0.9 mmol, 1.5 Äq.) TBAF-Trihydrat zugegeben und für 1 h gerührt. Es wurde mit 5 mL Wasser hydrolysiert. Anschließende Filtration über Celite, Trocknung über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) lieferten das α -Hydroxyallen (298 mg, 86 % Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.32 - 5.23 (m, 1 H), 4.28 - 4.16 (m, 2 H), 4.15 - 4.03 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.01 (br. s, 1 H), 1.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 3 H), 1.04 (s, 9 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 197.6, 171.3, 106.7, 101.5, 70.9, 67.2, 32.4, 30.4, 21.1, 15.8.

IR (Film): 3431, 2957, 1965, 1742, 1370, 1237, 1040 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z) [M + Na]⁺ berechnet für C₁₂H₂₀O₃Na 235.1305, gefunden 235.1306.

Darstellung von 1-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylnona-3,4-dien-2-amin (2.14)

Zu einer Lösung aus 1-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylnona-3,4-dien-2-ol (1.00 g, 3.5 mmol, 1.0 Äq.) in 15 mL abs. THF wurden bei RT Triphenylphosphin (1.85 g, 5.6 mmol, 2.0 Äq.) und Phthalimid (1.03 g, 5.6 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Nachdem auf 0 °C gekühlt wurde, kam tropfenweise Diethylazodicarboxylat (1.5 mL, 5.6 mmol, 2.0 Äq.) hinzu. Als die Reaktion abgeschlossen war, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/EtOAc, 30:1). Das allenische Phthalimid (1.27 g, 87% Ausbeute), ein farbloses Öl, wurde direkt für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Das allenische Phthalimid (1.27 g, 3.1 mmol, 1.0 Äq) wurde in 20 mL EtOH gelöst. Bei RT kam langsam Hydrazin Hydrat (311 μ L, 5.3 mmol, 2.0 Äq.) hinzu und es wurde für 3 h zum

Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, wurde auf 0 °C gekühlt und 0.6 mL konz. HCl zugegeben und der entstandene weiße Feststoff durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wurde auf 0 °C gekühlt und mit 1 N NaOH auf einen pH-Wert >10 eingestellt. Es wurde mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1) brachte das α-Aminoallen (634 mg, 63% Ausbeute über 2 Stufen) als bräunliches Öl hervor.

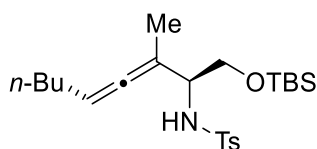
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.19 - 5.07 (m, 1 H), 3.77 - 3.66 (m, 1 H), 3.46 - 3.33 (m, 1 H), 3.28 - 3.16 (m, 1 H), 2.00 (q, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 1.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 3 H), 1.61 (br. s., 2 H), 1.44 - 1.29 (m, 4 H), 0.90 (s, 12 H), 0.06 (s, 6 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 201.0, 101.3, 93.1, 67.4, 55.8, 31.7, 29.1, 26.1, 22.4, 17.1, 14.2, -5.1.

IR (Film): 2928, 1964, 1463, 1254, 1093, 836 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*) [M + H]⁺ berechnet für C₁₆H₃₄ONSi 284.2404, gefunden 284.2402.

Darstellung von *N*-(1-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylnona-3,4-dien-2-yl)-4-methylbenzolsulfonamid (2.17)



1-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylnona-3,4-dien-2-amin (500 mg, 1.75 mmol, 1.0 Äq.) in 15 mL CH₂Cl₂ kam bei 0 °C Et₃N (250 µL, 2.10 mmol, 1.2 Äq.) und TsCl (335 mg, 2.10 mmol, 1.2 Äq.) hinzu und es wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Hydrolyse erfolgte mit Wasser, es wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Abschließend wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc, 4:1) gereinigt und das gewünschte Produkt (646 mg, 84% Ausbeute) als gelblicher Feststoff erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 5.17 - 5.09 (m, 1 H), 4.88 - 4.79 (m, 1 H), 3.70 - 3.64 (m, 1 H), 3.64 - 3.59 (m, 1 H), 3.59 - 3.54 (m, 1 H),

Experimenteller Teil

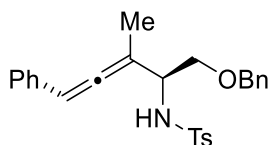
2.42 (s, 3 H), 1.93 - 1.82 (m, 2 H), 1.59 (d, $J = 2.7$ Hz, 3 H), 1.31 (s, 4 H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.00 (2 s, 6 H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 201.4, 143.0, 138.1, 129.7, 127.4, 98.4, 93.8, 64.8, 57.5, 31.6, 28.9, 26.0, 22.4, 21.7, 18.4, 16.5, 14.1, -5.3.

IR (Film): 3278, 2928, 1968, 1331, 1160, 835, 548 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z) [$M + H$] $^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{NSSi}$ 438.2493, gefunden 438.2492.

Darstellung von *N*-(1-(Benzyloxy)-3-methyl-5-phenylpenta-3,4-dien-2-yl)-4-methylbenzolsulfonamid (2.18)



Zu einer Lösung aus 1-(Benzyloxy)-3-methyl-5-phenylpenta-3,4-dien-2-ol (500 mg, 1.78 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL abs. THF wurden bei RT Triphenylphosphin (901 mg, 3.56 mmol, 2.0 Äq.) und Phthalimid (500 mg, 3.56 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Nachdem auf 0 °C gekühlt wurde, kam tropfenweise Diethylazodicarboxylat (638 μL , 3.56 mmol, 2.0 Äq.) hinzu. Als die Reaktion abgeschlossen war, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/EtOAc, 30:1). Das allenische Phthalimid (526 mg, 72% Ausbeute), ein farbloses Öl, wurde direkt für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Das allenische Phthalimid (526 mg, 1.28 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 9.0 mL EtOH gelöst. Bei RT kam langsam Hydrazin Hydrat (126 μL , 2.56 mmol, 2.0 Äq.) hinzu und es wurde für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, wurde auf 0 °C gekühlt und 1.3 mL konz. HCl zugegeben und der entstandene weiße Feststoff durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wurde auf 0 °C gekühlt und mit 1 N NaOH auf einen pH-Wert >10 eingestellt. Es wurde mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) brachte das α -Aminoallen (312 mg, 63% Ausbeute) als bräunliches Öl hervor. Dieses wurde direkt für den abschließenden Tosylierungsschritt verwendet.

Zum ungeschützten α -Aminoallen (312 mg, 1.12 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL CH_2Cl_2 kamen bei 0 °C Et_3N (172 μL , 1.34 mmol, 1.2 Äq.) und TsCl (254 mg, 1.34 mmol, 1.2 Äq.) hinzu und es wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Hydrolyse erfolgte mit Wasser, es wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Abschließend wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/ EtOAc , 4:1) gereinigt und das gewünschte Produkt (399 mg, 52% über 3 Stufen) als bräunlicher Feststoff erhalten.

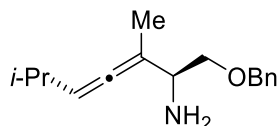
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.37 - 7.10 (m, 12 H), 6.23 - 6.12 (m, 1 H), 5.13 - 4.97 (m, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 4.06 - 3.93 (m, 1 H), 3.62 - 3.52 (m, 1 H), 3.49 - 3.39 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 203.0, 143.5, 137.7, 134.4, 130.4, 128.8, 127.9, 127.1, 102.8, 96.8, 73.4, 71.1, 55.7, 16.1.

IR (Film): 3272, 2863, 1954, 1327, 1158, 1087, 695 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{NS}$ 434.1784, gefunden 434.1783.

Darstellung von 1-(Benzyloxy)-3,6-dimethylhepta-3,4-dien-2-amin (2.16)



Zu einer Lösung aus 1-(Benzyloxy)-3,6-dimethylhepta-3,4-dien-2-ol (500 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) in 14 mL abs. THF wurden bei RT Triphenylphosphin (1.06 g, 4.2 mmol) und Phthalimid (588 mg, 4.2 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Nachdem auf 0 °C gekühlt wurde, kam tropfenweise Diethylazodicarboxylat (0.75 mL, 4.2 mmol, 2.0 Äq.) hinzu. Als die Reaktion abgeschlossen war, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/ EtOAc , 10:1). Das allenische Phthalimid (415 mg, 54% Ausbeute), ein farbloses Öl, wurde direkt für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Das allenische Phthalimid (415mg, 1.1 mmol, 1.0 Äq) wurde in 7.4 mL EtOH gelöst. Bei RT kam langsam Hydrazin Hydrat (109 μL , 2.2 mmol, 2.0 Äq.) hinzu und es wurde für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, wurde auf 0 °C gekühlt und 1.1 mL konz. HCl zugegeben und der entstandene weiße Feststoff durch Filtration

Experimenteller Teil

abgetrennt. Das Filtrat wurde auf 0 °C gekühlt und mit 1 N NaOH auf einen pH-Wert >10 eingestellt. Es wurde mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1) brachte das α-Aminoallen (259 mg, 52% Ausbeute über 2 Stufen) als bräunliches Öl hervor.

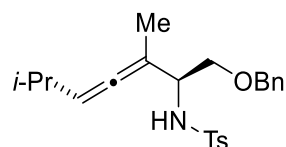
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 - 7.23 (m, 5 H), 5.35 - 5.15 (m, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.68 - 3.56 (m, 1 H), 3.48 - 3.26 (m, 2 H), 2.27 (qd, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 1 H), 2.10 (s, 2 H), 1.76 - 1.68 (m, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 199.1, 138.4, 128.5, 127.9, 101.1, 73.4, 28.3, 22.7, 17.3.

IR (Film): 2957, 1963, 1732, 1455, 1097, 737, 698 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*) [M + H]⁺ berechnet für C₁₆H₂₄ON 246.1852, gefunden 246.1857.

Darstellung von *N*-(1-(Benzyloxy)-3,6-dimethylhepta-3,4-dien-2-yl)-4-methylbenzolsulfonamid (2.19)



1-(Benzyloxy)-3,6-dimethylhepta-3,4-dien-2-amin (259 mg, 1.06 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 13 mL CH₂Cl₂ gelöst und bei 0 °C kamen Et₃N (163 µL, 1.27 mmol, 1.2 Äq.) und TsCl (241 mg, 1.27 mmol, 1.2 Äq.) hinzu. Es wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Hydrolyse erfolgte mit Wasser, es wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Abschließend wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) gereinigt und das gewünschte Produkt (277 mg, 66% Ausbeute) als gelblicher Feststoff erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 - 7.12 (m, 9 H), 6.25 - 6.17 (m, 1 H), 5.11 - 4.99 (m, 1 H), 4.60 - 4.44 (m, 2 H), 4.42 - 4.28 (m, 1 H), 3.69 - 3.57 (m, 2 H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H).

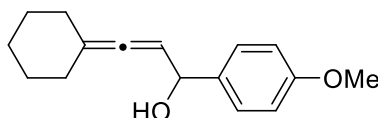
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 199.9, 143.3, 137.8, 137.7, 129.6, 128.5, 127.8, 127.7, 127.3,

101.3, 99.5, 73.2, 71.2, 55.8, 28.2, 22.6, 22.6, 21.7, 16.5.

IR (Film): 3279, 2958, 1966, 1329, 1158, 1088, 664 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z) $[M + H]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NS}$ 400.1941, gefunden 400.1945.

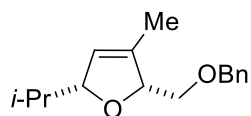
Darstellung von 3-Cyclohexyliden-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (2.21)



Zu 1-Ethynylcyclohexanol (2.00 g, 16.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden bei RT 3,4-Dihydro-2H-pyran (1.60 g, 19.2 mmol, 1.2 Äq.) und eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Nachdem die Reaktion beendet war, kamen 20 mL abs. THF hinzu und es wurde auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Langsam wurde *n*-Butyllithium (15.0 mL, 1.6 M in Hexan, 1.5 Äq.) hinzugegeben und für 45 min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde langsam *p*-Anisaldehyd (2.16 g, 16.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und für 3 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Lösung wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. hydrolysiert und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl -Lsg. gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die erhaltene Lösung tropfenweise zu einer Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (0.67 g, 17.6 mmol, 1.1 Äq.) in abs. Et_2O gegeben. Nach 2 h wurde die Reaktion mit ges. NH_4Cl -Lsg. hydrolysiert und durch Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/ EtOAc , 10:1). Das gewünschte α -Hydroxyallen (2.50 g, 64% über 3 Stufen) wurde als gelbliches Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[36]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 5.33 - 5.24 (m, 1 H), 5.16 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.27 (br. s., 1 H), 2.22 - 2.07 (m, 4 H), 1.67 - 1.47 (m, 6 H).

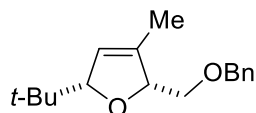
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 196.5, 159.1, 135.9, 127.6, 113.9, 107.1, 94.5, 72.2, 55.5, 31.7, 27.5, 26.1.

Darstellung von 2-((Benzyloxy)methyl)-5-isopropyl-3-methyl-2,5-dihydrofuran (2.22)

Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 2.2 durch Umsetzung von 1-(Benzyloxy)-3,6-dimethylhepta-3,4-dien-2-ol (0.223 mmol, AuBr₃ (2 Mol-%), 2% PTS/H₂O, 3 M NaCl) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) brachte das gewünschte Produkt (45 mg, 82% Ausbeute) als gelbliches Öl hervor. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[46]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.44 - 7.21 (m, 5 H), 5.56 - 5.43 (m, 1 H), 4.79 - 4.70 (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.53 - 4.40 (m, 1 H), 3.67 - 3.57 (m, 1 H), 3.56 - 3.46 (m, 1 H), 1.74 (s, 4 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 138.7, 137.1, 128.5, 127.7, 124.2, 91.1, 86.8, 73.5, 72.8, 33.9, 18.9, 18.4, 13.0.

Darstellung von 2-((Benzyloxy)methyl)-5-(*t*-butyl)-3-methyl-2,5-dihydrofuran (2.23)

Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 2.2 durch Umsetzung von 1-(Benzyloxy)-3,6,6-trimethylhepta-3,4-dien-2-ol (0.50 mmol, AuBr₃ (1 Mol-%), 2% TPGS-750-M/H₂O, 3 M NaCl) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) brachte das gewünschte Produkt (110 mg, 85% Ausbeute) als gelbliches Öl hervor.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.42 - 7.24 (m, 5 H), 5.48 - 5.42 (m, 1 H), 4.80 - 4.72 (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.46 - 4.38 (m, 1 H), 3.66 - 3.58 (m, 1 H), 3.56 - 3.49 (m, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H).

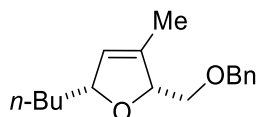
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 138.8, 137.8, 128.5, 127.7, 123.4, 94.1, 86.8, 73.5, 73.1, 34.5, 26.1, 13.0.

IR (Film): 2954, 1453, 1088, 737, 697 cm⁻¹.

[46] Y. Sawama, Y. Sawama, N. Krause, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5034-5037.

HRMS-ESI (m/z) $[M + H]^+$ berechnet für $C_{17}H_{25}O_2$ 261.1849, gefunden 261.1851.

Darstellung von 2-((Benzyloxy)methyl)-5-butyl-3-methyl-2,5-dihydrofuran (2.24)



Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 2.2 durch Umsetzung von 1-(Benzyloxy)-3-methylnona-3,4-dien-2-ol (0.50 mmol, $AuBr_3$ (1 Mol-%), 2% PTS/ H_2O , 3 M NaCl) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ $EtOAc$, 10:1) brachte das gewünschte Produkt (108 mg, 83% Ausbeute) als gelbliches Öl hervor.

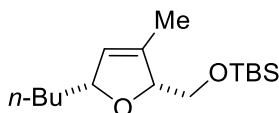
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 - 7.22 (m, 5 H), 5.58 - 5.43 (m, 1 H), 4.82 - 4.68 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 3.67 - 3.56 (m, 1 H), 3.56 - 3.45 (m, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.65 - 1.24 (m, 6 H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 138.7, 136.2, 128.5, 127.7, 126.0, 87.0, 85.8, 73.5, 72.7, 36.9, 28.0, 23.0, 14.3, 12.9.

IR (Film): 2855, 1453, 1084, 736, 697 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z) $[M + NH_4]^+$ berechnet für $C_{17}H_{28}O_2N$ 278.2115, gefunden 278.2118.

Darstellung von *t*-Butyl((5-butyl-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (2.25)

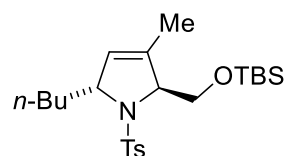


Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 2.2 durch Umsetzung von 1-((*t*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methylnona-3,4-dien-2-ol (0.18 mmol, $AuBr_3$ (2 Mol-%), 2% PTS/ H_2O , 3 M NaCl) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ $EtOAc$, 10:1) brachte das gewünschte Produkt (45.8 mg, 88% Ausbeute) als gelbliches Öl hervor. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[15c]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.49 - 5.40 (m, 1 H), 4.80 - 4.50 (m, 2 H), 3.74 - 3.60 (m, 2 H), 1.81 - 1.68 (m, 3 H), 0.89 (s, 12 H), 0.06 (s, 6 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 136.8, 125.7, 88.3, 85.6, 65.9, 37.1, 36.5, 28.0, 26.1, 23.0, 18.6, 14.3, -5.2.

Darstellung von 5-Butyl-2-(((*t*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-methyl-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol (2.27)



Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 2.2 durch Umsetzung von N-(1-(((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylnona-3,4-dien-2-yl)-4-methylbenzolsulfonamid (0.117 mmol, AuBr_3 (2 Mol-%), 2% PTS/ H_2O , 3 M NaCl) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ EtOAc , 10:1) brachte das gewünschte Produkt (39 mg, 76% Ausbeute) als bräunliches Öl hervor.

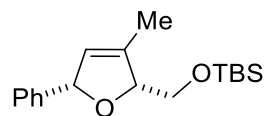
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 5.40 - 5.31 (m, 1 H), 4.48 - 4.36 (m, 2 H), 4.20 - 4.10 (m, 1 H), 3.88 - 3.78 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.66 - 1.53 (m, 2 H), 1.36 - 1.02 (m, 4 H), 0.87 - 0.75 (m, 12 H), 0.01 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 142.6, 139.7, 135.4, 129.5, 127.0, 125.2, 71.9, 67.2, 62.3, 33.9, 27.1, 25.9, 22.9, 21.6, 18.2, 14.3, -5.1, -5.5.

IR (Film): 2928, 1337, 1160, 1099, 672, 546 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{NSSi}$ 438.2493, gefunden 438.2489.

Darstellung von *t*-Butyldimethyl((3-methyl-5-phenyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methoxy)silan (2.28)

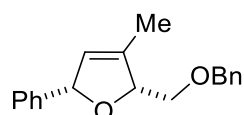


Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 2.2 durch Umsetzung von 1-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-5-phenylpenta-3,4-dien-2-ol (0.33 mmol, AuBr₃ (1 Mol-%), 2% TPGS-750-M/H₂O, 3 M NaCl) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ EtOAc, 10:1) brachte das gewünschte Produkt (87.6 mg, 88% Ausbeute) als gelbliches Öl hervor. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[39b]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 - 7.23 (m, 5 H), 5.77 - 5.64 (m, 1 H), 5.59 - 5.49 (m, 1 H), 4.88 - 4.68 (m, 1 H), 3.87 - 3.78 (m, 2 H), 1.83 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.14 - 0.00 (2 s, 6 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 142.7, 137.7, 128.4, 127.8, 127.2, 125.8, 88.8, 87.0, 65.5, 26.1, 18.6, 12.9, -5.2, -5.3.

Darstellung von 2-((Benzyloxy)methyl)-3-methyl-5-phenyl-2,5-dihydrofuran (2.29)



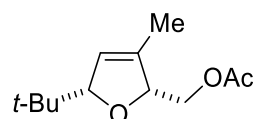
Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 2.2 durch Umsetzung von 1-(Benzyloxy)-3-methyl-5-phenylpenta-3,4-dien-2-ol (0.20 mmol, AuBr₃ (2 Mol-%), 2% PTS/H₂O, 3 M NaCl) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) brachte das gewünschte Produkt (47 mg, 84% Ausbeute) als gelbliches Öl hervor.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 - 7.22 (m, 10 H), 5.92 - 5.78 (m, 1 H), 5.68 - 5.60 (m, 1 H), 5.09 - 4.95 (m, 1 H), 4.78 - 4.56 (m, 2 H), 3.83 - 3.57 (m, 2 H), 1.82 (s, 3 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 142.7, 138.5, 136.6, 128.5, 127.9, 126.5, 126.2, 87.9, 87.5, 73.7, 71.6, 12.8.

IR (Film): 2856, 1451, 1073, 738, 696 cm⁻¹.

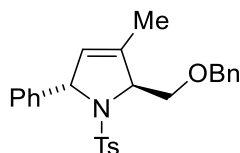
HRMS-ESI (m/z) [M + H]⁺ berechnet für C₁₉H₂₀O₂ 281.1536, gefunden 281.1538.

Darstellung von (5-(*t*-Butyl)-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methylacetat (2.30)

Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 2.2 durch Umsetzung von 2-Hydroxy-3,6,6-trimethylhepta-3,4-dien-1-ylacetat (0.25 mmol, AuBr₃ (2 Mol-%), 2% PTS/H₂O, 3 M NaCl) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) brachte das gewünschte Produkt (48 mg, 90% Ausbeute) als farbloses Öl hervor. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[33]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.55 - 5.48 (m, 1 H), 4.79 - 4.69 (m, 1 H), 4.50 - 4.39 (m, 1 H), 4.24 - 4.16 (m, 1 H), 4.13 - 4.05 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.3, 136.0, 124.4, 94.4, 86.1, 65.6, 35.9, 25.7, 21.2, 12.6.

Darstellung von 2-((Benzyloxy)methyl)-3-methyl-5-phenyl-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol (2.31)

Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 2.2 durch Umsetzung von N-(1-(Benzyloxy)-3-methyl-5-phenylpenta-3,4-dien-2-yl)-4-methylbenzolsulfonamid (0.115 mmol, AuBr₃ (2 Mol-%), 2% PTS/H₂O, 3 M NaCl) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ EtOAc, 10:1) brachte das gewünschte Produkt (41 mg, 82% Ausbeute) als bräunliches Öl hervor.

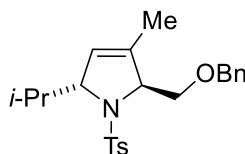
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.39 - 6.91 (m, 10 H), 5.42 - 5.34 (m, 1 H), 5.33 - 5.26 (m, 1 H), 4.58 - 4.42 (m, 3 H), 3.96 - 3.78 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.84 - 1.70 (m, 3 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 129.7, 129.0, 128.5, 128.3, 128.0, 128.0, 127.8, 127.7, 73.7, 71.9, 70.1, 69.5, 21.7.

IR (Film): 2861, 1452, 1341, 1159, 1094, 697, 575 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*) [M + NH₄]⁺ berechnet für C₂₆H₃₁O₃N₂S 451.2050, gefunden 451.2041.

Darstellung von 2-((Benzyloxy)methyl)-5-isopropyl-3-methyl-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol (2.32)

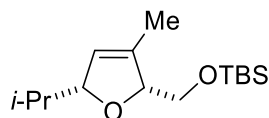


Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 2.2 durch Umsetzung von N-(1-(Benzyloxy)-3,6-dimethylhepta-3,4-dien-2-yl)-4-methylbenzolsulfonamid (0.25 mmol, AuBr₃ (2 Mol-%), 2% PTS/H₂O, 3 M NaCl) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) brachte das gewünschte Produkt (87 mg, 87% Ausbeute) als bräunliches Öl hervor. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[3b]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.37 - 7.22 (m, 5 H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 5.42 - 5.33 (m, 1 H), 4.54 - 4.49 (m, 1 H), 4.48 - 4.43 (m, 1 H), 4.27 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H), 4.08 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J = 10.7, 2.6$ Hz, 1 H), 3.55 (dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1 H), 2.78 - 2.63 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 4 H), 0.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 142.7, 139.4, 138.2, 136.6, 127.7, 120.9, 70.9, 30.8, 21.6, 19.8, 15.3, 13.9.

Darstellung von *t*-Butyl((5-isopropyl-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (2.33)

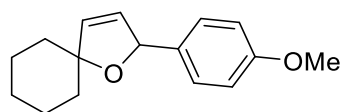


Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 2.2 durch Umsetzung von 1-((*t*-Butyldimethylsilyloxy)-3,6-dimethylhepta-3,4-dien-2-ol (0.50 mmol, AuBr₃ (1 Mol-%), 2% TPGS-750-M/H₂O, 3 M NaCl) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) brachte das gewünschte Produkt (124 mg, 92% Ausbeute) als farbloses Öl hervor. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[15c]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.48 - 5.42 (m, 1 H), 4.60 - 4.50 (m, 1 H), 4.44 - 4.35 (m, 1 H), 3.67 (d, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.70 - 1.61 (m, 1 H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 137.9, 123.9, 90.9, 88.2, 66.1, 34.0, 26.1, 18.9, 18.5, 18.4, 13.1, -5.2.

Darstellung von 2-(4-Methoxyphenyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en (2.34)



Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 2.2 durch Umsetzung von 3-Cyclohexyliden-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (0.25 mmol, AuBr_3 (2 Mol-%), 2% PTS/ H_2O , 3 M NaCl) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) brachte das gewünschte Produkt (52 mg, 85% Ausbeute) als gelbliches Öl hervor. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[13b]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.02-5.97 (m, 1 H), 5.78-5.70 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 1.77-1.43 (m, 10 H).

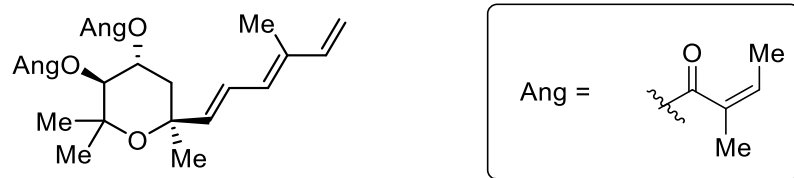
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 159.3, 134.7, 134.0, 129.2, 128.1, 113.9, 90.1, 86.2, 55.4, 38.6, 37.6, 25.6, 23.8, 23.5.

Kapitel 3 - Anwendung der Gold-Katalyse in mizellaren Systemen auf dem Weg zur Totalsynthese von $9\alpha,10\beta$ -Bis-angeloyloxy-7- epi-3*E*-agerafastin

Einleitung

3.1 Einleitung

Nachdem die Gold-Katalyse in mizellaren Systemen optimiert war, wurde nach einer präparativen Anwendung für diese nachhaltige Methode zur Cycloisomerisierung von funktionalisierten Allenen gesucht. Die Wahl fiel auf die Totalsynthese von $9\alpha,10\beta$ -Bisangeloyloxy-7-epi-3E-agerafastin (Schema 3.1).^[47]



Schema 3.1. Struktur von $9\alpha,10\beta$ -Bisangeloyloxy-7-epi-3E-agerafastin.^[48]

Robinson *et al.* konnten 1985 die $9\alpha,10\beta$ -Bisangeloyloxyagerafastine aus *Brickellia vernicosa* isolieren. Bei *Brickellia vernicosa* handelt es sich um eine in Mexico beheimatete Pflanze aus der Gattung der Korbblütler (Abbildung 3.1).^[49]



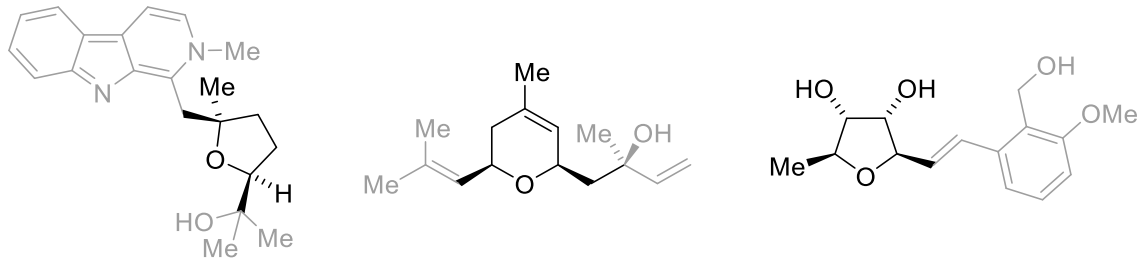
Abbildung 3.1. Korbblütler *Brickellia vernicosa* aus Mexico.^[49]

[47] Die Ergebnisse in diesem Kapitel wurden in Teilen in Zusammenarbeit mit Lisa Schneider erarbeitet; siehe auch: L. Schneider, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Dortmund, **2011**.

[48] R. N. Baruah, C. Zdero, F. Bohlmann, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2641-2644.

[49] F. Bohlmann, *Phytochemistry* **1983**, *4*, 983-986.

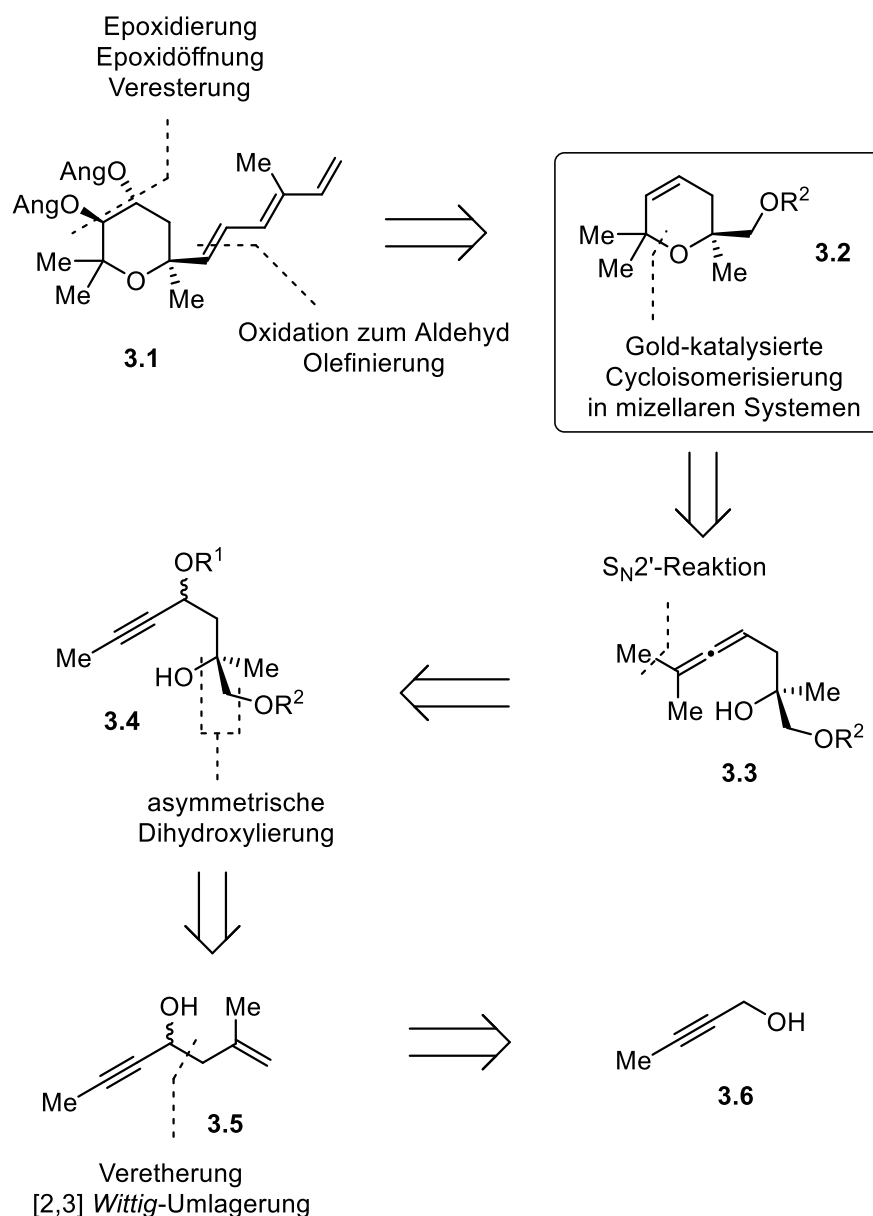
Durch den Achsen-zu-Zentrum-Chiralitätstransfer stellt die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von funktionalisierten Allenen zu den entsprechenden Heterocyclen ein wichtiges Werkzeug für den Aufbau pharmakologisch wirksamer Naturstoffe dar (Schema 3.2).^[7a, 7b, 8, 9, 38]



Schema 3.2. Gold-katalysierte Cycloisomerisierung als wichtiges Werkzeug für den Aufbau von Heterocyclen in der Totalsynthese von (-)-Isochrysotricin, (*R,R,R*)-Bejarol und (+)-Varitriol.

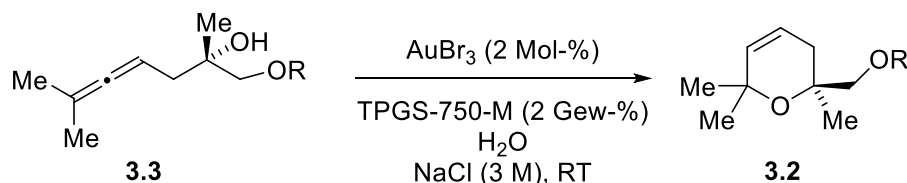
Hinzu kommt, dass durch die in Kapitel 2 vorgestellte Methode nahezu kein Gold-Katalysator bei der Extraktion der Produkte verloren geht. Dies erhöht die Reinheit der dadurch gewonnen Verbindungen weiter und verringert eine mögliche, schädliche Wirkung der Übergangsmetall-Katalysatoren im Endprodukt.

Gockel *et al.* formulierten 2009 bereits eine retrosynthetische Analyse der Totalsynthese von 9 α ,10 β -Bisangeloyloxy-7-epi-3*E*-agerafastin, deren Schlüsselschritt eine Gold-katalysierte Cycloisomerisierung eines β -funktionalisierten Allens ist.^[21] An diesem Schritt innerhalb der Totalsynthese von 9 α ,10 β -Bisangeloyloxy-7-epi-3*E*-agerafastin soll die Anwendung der weiterentwickelten und nachhaltigen Gold-Katalyse in mizellaren Systemen demonstriert werden (Schema 3.3).



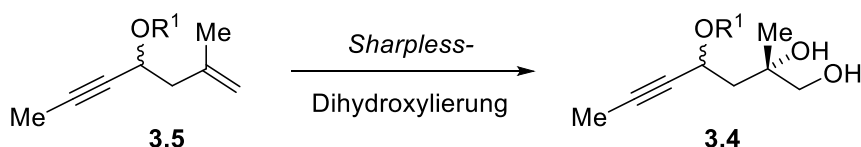
Schema 3.3. Retrosynthetische Analyse der Totalsynthese von 9 α ,10 β -Bisangeloyloxy-7-epi-3*E*-agerafastin.

Ausgehend vom β -Hydroxyallen **3.3** kann das Dihydropyran **3.2** unter den in Kapitel 2 entwickelten nachhaltigen Bedingungen dargestellt werden (Schema 3.4).



Schema 3.4. Anwendung der nachhaltigen Gold-Katalyse in mizellaren Systemen.

Das entsprechende β -Hydroxyallen **3.3** kann in einer Kupfer-vermittelten S_N2' -Reaktion aus dem in γ -Position geschützten propagylischen Alkohol **3.4** erhalten werden. Dieser wiederum wird durch eine asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless et al.* des homoallylischen Alkohols **3.5** dargestellt (Schema 3.5).



Schema 3.5. *Sharpless*-Dihydroxylierung der terminalen Doppelbindung des homoallylischen Alkohols.

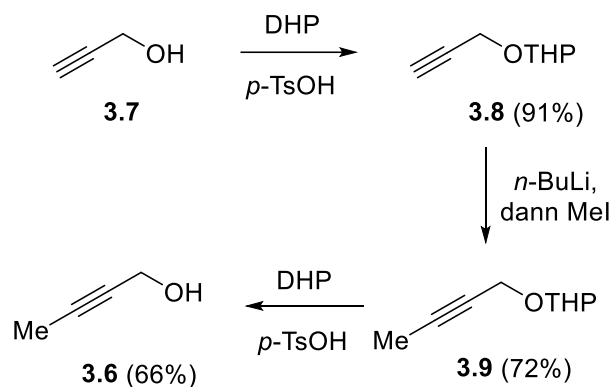
Dihydroxylierung an terminalen Doppelbindungen stellen dabei eine besondere Herausforderung dar.^[50] Verschiedene R^1 -Reste und unterschiedliche Reaktionsbedingungen (Temperatur und Liganden) sollen die Reaktion in die gewünschten Bahnen lenken. Durch eine Veretherung von kommerziell erhältlichem oder einfach herzustellendem But-2-in-1-ol und Methallylchlorid und anschließender [2,3]-*Wittig*-Umlagerung kann der homoallylische Alkohol **3.5** aufgebaut werden.

[50] H.C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

3.2 Ergebnisse und Diskussion

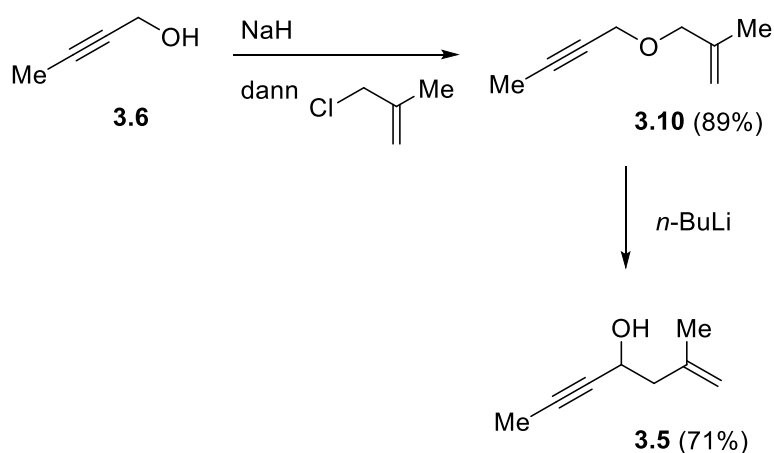
3.2.1 Darstellung der Homoallylalkohole

But-2-in-1-ol **3.6** ist zwar auch kommerziell erhältlich, ließ sich aber auch in wenigen Schritten ausgehend von Propargylalkohol **3.7** in großem Maßstab und mit moderaten bis guten Ausbeuten herstellen (Gesamtausbeute über drei Stufen: 43%, Schema 3.6).



Schema 3.6. Darstellung von But-2-in-1-ol **3.6**.

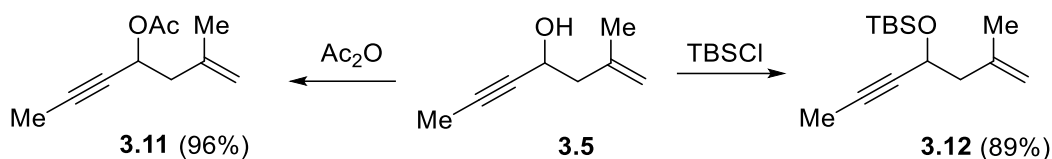
Der homoallylische Alkohol **3.5** konnte dann nach Veretherung mit Methallylchlorid und anschließende [2,3]-Wittig-Umlagerung^[51] in einer Gesamtausbeute von 63% erhalten werden (Schema 3.7).



Schema 3.7. Darstellung von Homoallylalkohol **3.5**.

[51] T. Nakai, K. Mikami, *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 885-902.

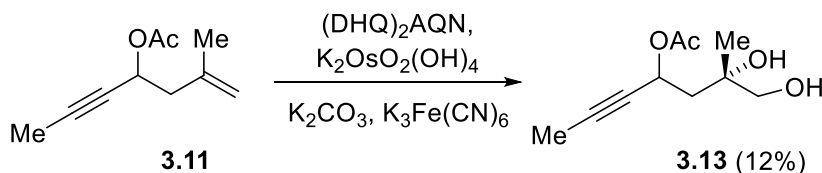
Als Schutzgruppe für die freie Hydroxylgruppe in β -Position des Homoallylalkohols **3.5** wurden die TBS- und Acetat-Schutzgruppe getestet. Letztere hätte den Vorteil, dass sie im weiteren Verlauf auch als Abgangsgruppe bei der Allenbildung dienen könnte. Allerdings erwies sich bereits bei der Synthese von *Gockel* die TBS-Schutzgruppe bei der anschließenden *Sharpless*-Dihydroxylierung als stabiler, da eine Wanderung des Acetats beobachtet wurde. Dies sollte durch eine kontrollierte Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen mit einem Kryostaten unterbunden werden. Sowohl der TBS-geschützte, als auch der Acetat-geschützte Homoallylalkohol konnten in exzellenten Ausbeuten von 96% bzw. 89% erhalten werden (Schema 3.8).



Schema 3.8. Acetat- und TBS-Schätzung von Homoallylalkohol **3.5**.

3.2.2 *Sharpless*-Dihydroxylierung

Zunächst sollte der Acetat-geschützte Homoallylalkohol **3.11** in einer *Sharpless*-Dihydroxylierung bei konstant tiefer Temperatur zum entsprechenden Diol umgesetzt werden. Doch leider zeigte sich auch bei Einhaltung der Temperatur von 2 °C während der Reaktion eine Acetatwanderung nach der Aufarbeitung. So konnten nur 12% des Diols **3.13** erhalten werden (Schema 3.9).

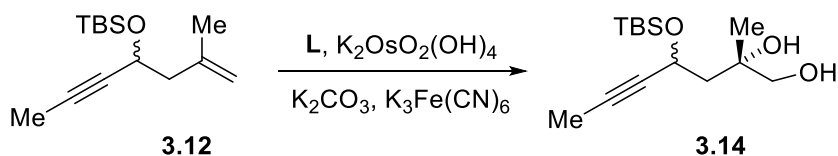


Schema 3.9. *Sharpless*-Dihydroxylierung des Homoallylalkohols **3.11** bei konstant tiefen Temperaturen.

Der Acetat-geschützte Homoallylalkohol **3.11** wurde daher nicht weiter bei der *Sharpless*-Dihydroxylierung verwendet.

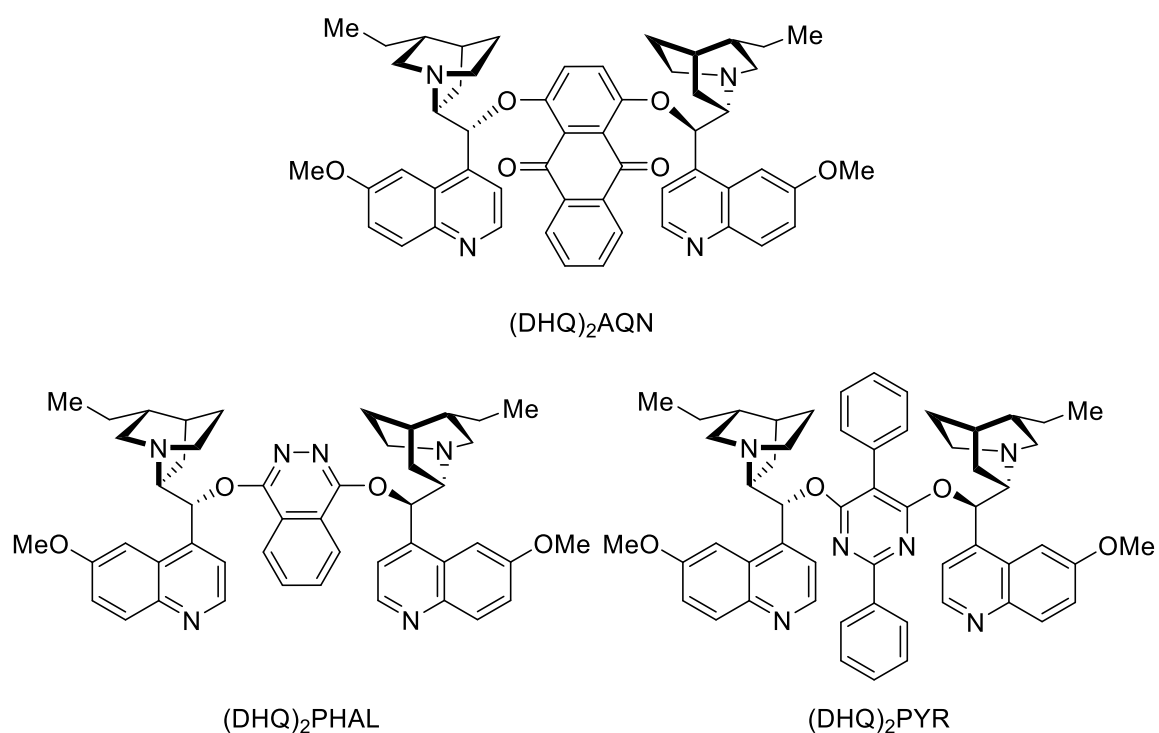
Mit Hilfe des TBSO-geschützten Homoallylalkohols **3.12** wurden verschiedene Liganden (Schema 3.10) bei der *Sharpless*-Dihydroxylierung getestet und das Diastereomerenverhältnis mit Hilfe von Gaschromatographie bestimmt (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1. *Sharpless*-Dihydroxylierung von Homoallylalkohol **3.12** mit verschiedenen Liganden.



Eintrag	L	Temperatur	Ausbeute	<i>dr</i> ^{a)}
1	(DHQ) ₂ AQN	4 °C	90%	56:44
2	(DHQ) ₂ AQN	2 °C	85%	58:42
3	(DHQ) ₂ PHAL	2 °C	72%	59:41
4	(DHQ) ₂ PYR	2 °C	89%	51:49

a) mit GC ermittelt.



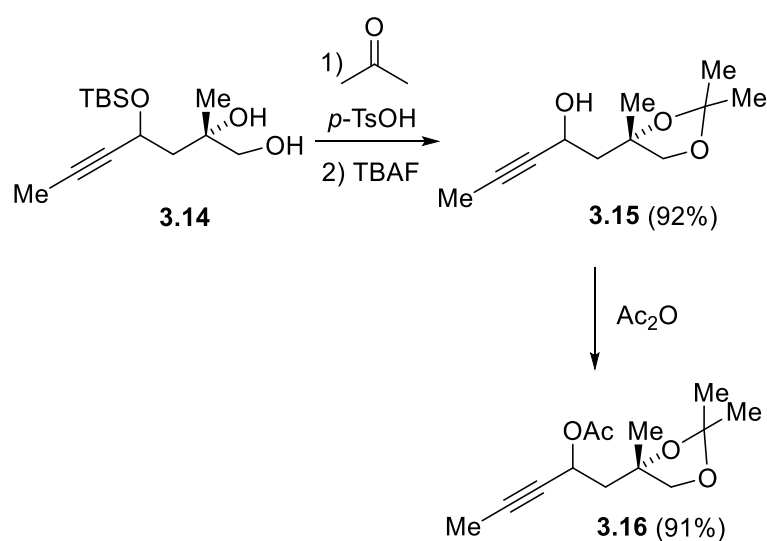
Schema 3.10. Die für die *Sharpless*-Dihydroxylierung verwendeten Liganden (DHQ)₂AQN, (DHQ)₂PHAL und (DHQ)₂PYR.

Bei leicht höherer Temperatur (4 °C) ließ sich das Reaktionsgemisch während der *Sharpless*-Dihydroxylierung besser rühren als bei 2 °C. Dies hatte allerdings kaum Einfluss auf die Ausbeute oder das Diastereomerenverhältnis (Tabelle 3.1, Eintrag 1 vs 2). So

wurden auch alle weiteren Versuche bei 2 °C durchgeführt. Das beste Ergebnis konnte mit dem Liganden (DHQ)₂PHAL erzielt werden. Eine besondere Herausforderung stellt hierbei die endständige Doppelbindung dar.^[52] Eine Ermittlung des Enantiomerenverhältnisses wurde auf einer späteren Stufe durchgeführt.

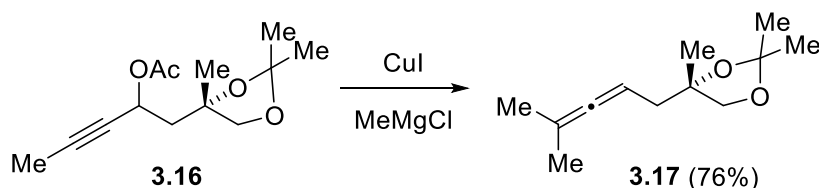
3.2.3 Allensynthese

Da die *Sharpless*-Dihydroxylierung mit dem Acetat-geschützten Homoallylalkohol **3.14** nur in sehr geringen Ausbeuten gelungen war, musste zunächst die entsprechende Abgangsgruppe für die Allenbildung eingeführt werden. Dazu wurde das Diol mit Aceton geschützt und anschließend die TBS-Schutzgruppe mit TBAF abgespalten (92% Ausbeute über 2 Stufen). Um den Allenvorläufer **3.16** zu erhalten wurde der freie Alkohol in einer Ausbeute von 91% zum Acetat umgewandelt (Schema 3.11).



Schema 3.11. Darstellung des Allenvorläufers **3.16**.

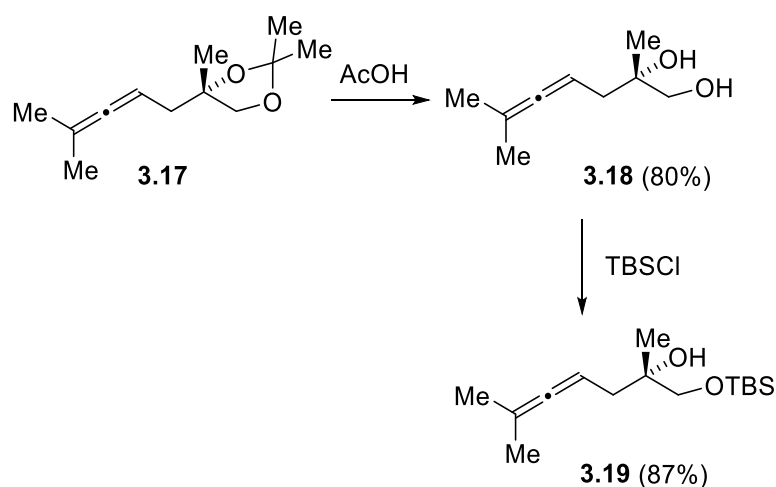
Das Allen **3.17** konnte in einer Kupfer-vermittelten S_N2' -Reaktion ausgehend von Allenvorläufer **3.16** in einer Ausbeute von 76% erhalten werden (Schema 3.12).



Schema 3.12. Kupfer-vermittelte S_N2' -Reaktion zur Darstellung von Allen **3.17**.

Auf dieser Stufe konnte durch Wegfall des zweiten Chiralitätszentrums der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt werden. Das Verhältnis von (*S*)- zu (*R*)-**3.17** beträgt 28:72, also ein Enantiomerenüberschuss von 44%. Die geringe Selektivität der *Sharpless*-Dihydroxylierung lässt sich durch die endständige Doppelbindung erklären.

Als nächstes folgte eine Entschützung des Acetals zum β,γ -Dihydroxyallen **3.18** (80% Ausbeute) und die anschließende TBS-Schützung der primären Hydroxy-Funktion (87% Ausbeute; Schema 3.13).

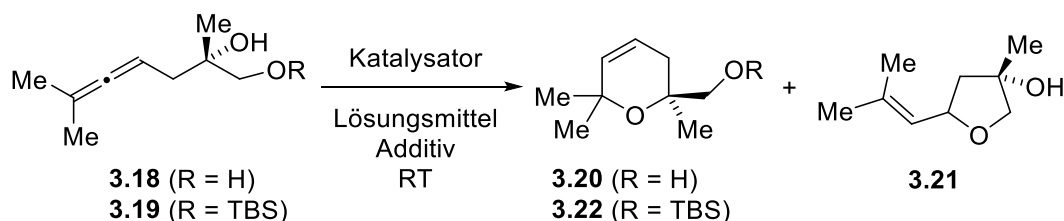


Schema 3.13. Darstellung des β -Hydroxyallens **3.19**.

3.2.4 Gold-katalysierte Cycloisomerisierung in mizellaren Systemen

Für die Totalsynthese von 9 α ,10 β -Bisangeloyloxy-7-epi-3*E*-agerafastin wäre es natürlich wünschenswert, das Diol **3.18** direkt in das Dihydropyran **3.20** umzuwandeln, da so zwei Reaktionsschritte gespart werden könnten (Schützung und Entschützung). Birgit Gockel hat dies bereits während ihrer Studien zur Totalsynthese von 9 α ,10 β -Bisangeloyloxy-7-epi-3*E*-agerafastin versucht.^[21] Mit einem Katalysatorsystem aus Gold(I) und Silbersalz in Toluol dauerte die Reaktion 6 Tage und statt des gewünschten Dihydropyrans **3.20** bildete sich das Tetrahydrofuran **3.21** in 62% Ausbeute (Tabelle 3.2, Eintrag 1).

Tabelle 3.2. Gold-katalysierte Cycloisomerisierung in wässrigem Medium.



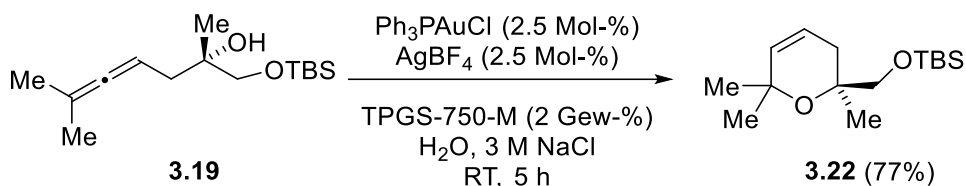
Eintrag	R	Katalysator	Lösungsmittel	Additiv	Zeit	Ausbeute
1	H	Ph ₃ PAuCl (5 Mol-%) AgBF ₄ (5 Mol-%)	Toluol	-	6 d	3.21 (62%)
2	TBS	Ph ₃ PAuCl (2.5 Mol-%) AgBF ₄ (2.5 Mol-%)	Toluol	-	5 h	3.22 (84%)
3	TBS	AuBr ₃ (5 Mol-%)	PTS (2 Gew-%), H ₂ O	-	1 d	3.22 (49%)
4	TBS	AuBr ₃ (5 Mol-%)	PTS (2 Gew-%), H ₂ O	3 M NaCl	5 h	3.22 (58%)
5	TBS	AuBr ₃ (5 Mol-%)	TPGS-750-M (2 Gew-%), H ₂ O	3 M NaCl	6 h	3.22 (63%)
6	TBS	Ph ₃ PAuCl (2.5 Mol-%) AgBF ₄ (2.5 Mol-%)	TPGS-750-M (2 Gew-%), H ₂ O	3 M NaCl	5 h	3.22 (77%)

Nach Einführung einer TBS-Schutzgruppe an der primären Hydroxylgruppe konnte Birgit Gockel die Reaktionszeit auf 5 h verkürzen und mit der halben Katalysatorbeladung eine gute Ausbeute von 84% in Toluol erzielen (Eintrag 2).

Um auf das organische Lösungsmittel Toluol verzichten zu können, wurde die Reaktion in PTS-Mizellen und mit AuBr_3 durchgeführt. Nach 1 d kann das Produkt mit einer moderaten Ausbeute von 49% erhalten werden (Tabelle 3.2, Eintrag 3). Bei Zugabe von 3 M NaCl verkürzte sich die Reaktionszeit auf 5 h und die Ausbeute stieg mit 58% leicht an (Eintrag 4). Bei Wechsel des Mizellbildners zu TPGS-750-M dauerte die Reaktion mit 6 h ein wenig länger, doch die Ausbeute war mit 63% ein wenig größer (Eintrag 5). Erst der Wechsel des Katalysatorsystems erhöhte die Ausbeute auf 77% nach 5 h Reaktionszeit (Eintrag 6) und damit ähnlich gut wie in herkömmlichen organischen Lösungsmitteln.

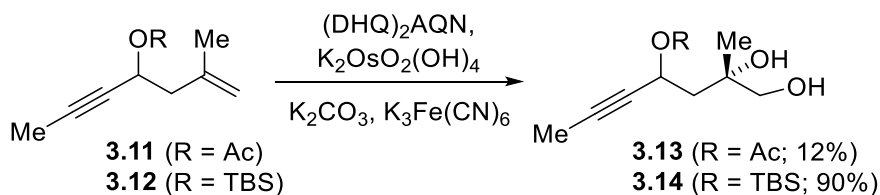
3.3 Zusammenfassung und Ausblick

Die Gold-Katalyse in Mizellaren Systemen konnte erfolgreich bei Studien zur Totalsynthese von $9\alpha,10\beta$ -Bisangeloyloxy-7-epi-3*E*-agerafastin angewendet werden. Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnte die Ausbeute und die Reaktionszeit optimiert werden. Der Zusatz von NaCl und die Wahl des passenden Mizellbildners und Katalysatorsystems waren dabei entscheidend (Schema 3.14).



Schema 3.14. Anwendung der Gold-Katalyse in Mizellaren Systemen.

Die Gesamtausbeute beträgt 7.5% für 14 Stufen ausgehend vom Propargylalkohol **3.7** bis zum TBS-geschützten Dihydropyran **3.22**. Der Enantiomerenüberschuss wurde auf der Stufe des Allens (**3.17**) bestimmt und beträgt 44%. Der Grund hierfür lässt sich in der mit Schwierigkeiten verbundenen *Sharpless*-Dihydroxylierung von endständigen Doppelbindungen finden. Desweiteren war es auch bei konstanter Temperaturführung mit Hilfe eines Kryostaten nicht möglich, die *Sharpless*-Dihydroxylierung in Anwesenheit einer Acetat-Schutzgruppe durchzuführen. Es konnte lediglich eine geringe Ausbeute von 12% des gewünschten Diols **3.13** isoliert werden (Schema 3.15).



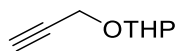
Schema 3.15. *Sharpless*-Dihydroxylierung der Homoallylalkohol **3.11** und **3.12** bei konstant tiefen Temperaturen.

Durch eine erfolgreiche *Sharpless*-Dihydroxylierung in Anwesenheit der Acetat-Schutzgruppe hätten zwei Reaktionsschritte (Entschützung, Schützung) eingespart werden können. Zukünftig sollte nach einer Funktionalität gesucht werden, die wie das Acetat ebenfalls als Schutz- und Abgangsgruppe für die Allensynthese dienen kann.

3.4 Experimenteller Teil

Arbeitsvorschriften und analytische Daten

Darstellung von 2-(Prop-2-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (3.8)

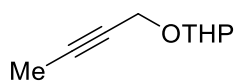


Bei 0 °C und ohne Schutzgasatmosphäre wurde zu frisch destilliertem Propargylalkohol (10.0 g, 178 mmol, 1.0 Äq.) und 2,3-Dihydro-4H-pyran (17 mL, 188 mmol, 1.05 Äq.) eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure-Hydrat (170 mg, 0.89 mmol, 0.5 Mol-%) gegeben und für 4 h gerührt. Es wurde mit Wasser hydrolysiert, die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) lieferte den geschützten Alkohol (26.4 g, 89% Ausbeute) als farblose Flüssigkeit. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[53]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.81 (t, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 4.33 - 4.18 (m, 2 H), 3.94 - 3.75 (m, 1 H), 3.60 - 3.46 (m, 1 H), 2.41 (t, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 1.93 - 1.68 (m, 2 H), 1.67 - 1.44 (m, 4 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 97.0, 79.9, 74.2, 62.1, 54.1, 30.4, 25.5, 19.2.

Darstellung von 2-(But-2-inyloxy)-tetrahydro-2H-pyran (3.9)



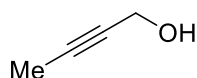
2-(Prop-2-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (10.0 g, 71.4 mmol, 1.0 Äq.) in 210 mL abs. THF wurde auf -78°C gekühlt und dann *n*-Butyllithium (30.0 mL, 2.5 M in Hexan, 1.05 Äq.) hinzu getropft und für 30 min. bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde langsam Methyljodid (8.9 mL, 143 mmol, 2.0 Äq.) hinzu getropft und die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde mit Wasser hydrolysiert und mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

[53] D. Li, G. Agnihotri, S. Dakoji, E. Oh, M. Lantz, H.-W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9034-9042.

Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) lieferte ein farbloses Öl (8.89 g, 81% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[54]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.79 (t, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.32 - 4.08 (m, 2 H), 3.88 - 3.78 (m, 1 H), 3.58 - 3.45 (m, 1 H), 1.84 (s, 3 H), 1.77 - 1.43 (m, 6 H).

Darstellung von But-2-in-1-ol (3.6)



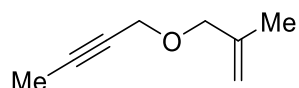
Zur Entschützung wurde bei RT und ohne Schutzgasatmosphäre 2-(But-2-inyloxy)-tetrahydro-2H-pyran (8.89 g, 57.6 mmol, 1.0 Äq.) in 170 mL Methanol gelöst und eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure-Hydrat (547 mg, 2.88 mmol, 5 Mol-%) hinzugegeben. Es wurde für 5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion und Abkühlung auf RT wurde Et₃N (400 μ L, 2,88 mmol, 5 Mol-%) hinzugegeben und über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt der Rückstand im Wasserstrahlvakuum destilliert (Kopftemperatur 61°C). Es wurde ein farbloses Öl (2.93 g, 77% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[55]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.23 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 1.85 (t, J = 2.3 Hz, 3 H), 1.74 (br. s, 1 H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 82.2, 77.7, 51.6, 3.7.

[54] P. A. Jacobi, C. Tassa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4879-4882.

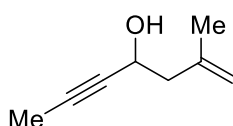
[55] J. Lambert, M. Klessinger, *J. Magn. Reson.* **1987**, *25*, 456-461.

Darstellung von 1-(2-Methylallyloxy)-but-2-in (3.10)

Bei 0 °C wurde Natriumhydrid (1.89 g, 47.1 mmol, 60% in Mineralöl, 1.1 Äq.) in 45 mL abs. DMF gelöst und But-2-in-1-ol (3.00 g, 42.8 mmol, 1.0 Äq.) in 45 mL abs. THF hinzu getropft. Nachdem für 1 h bei dieser Temperatur gerührt wurde, kam langsam Methallylchlorid (4.7 mL, 47.1 mmol, 1.1 Äq.) hinzu und es wurde bei RT für 4 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser hydrolysiert, mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges. Na₂CO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) lieferte ein farbloses Öl (6.85 g, 78% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[21]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.99 (s, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 4.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 1.87 (t, $J = 2.2$ Hz, 3 H), 1.75 (s, 3 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 141.9, 112.9, 82.5, 75.4, 73.7, 57.8, 34.3, 19.8, 3.8.

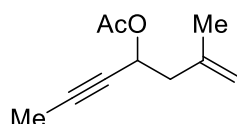
Darstellung von 2-Methylhept-1-en-5-in-4-ol (3.5)

1-(2-Methylallyloxy)-but-2-in (3.00 g, 24.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 120 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur kam tropfenweise *n*-Butyllithium (10.6 mL, 2.5 M in Hexan, 1.1 Äq.) hinzu. Es wurde für 5 h gerührt und dabei eine Temperatur von -50 °C nicht überschritten. Zur Hydrolyse wurde bei dieser Temperatur ges. NaCl-Lsg. hinzugegeben. Nachdem die Reaktionslösung RT erreicht hatte, wurde mit Et₂O extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc, 10:1-4:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt (3.82 g, 71% Ausbeute) wurde als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[21]

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 4.89 (s, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 2.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.17 (br. s, 1 H), 1.79 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 141.5, 114.1, 81.1, 80.3, 60.7, 46.7, 22.8, 3.7.

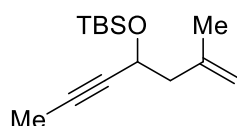
Darstellung von 2-Methylhept-1-en-5-in-4-yl-acetat (3.11)



Bei 0 °C wurde 2-Methylhept-1-en-5-in-4-ol (500 mg, 3.0 mmol, 1.0 Äq) in 100 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und langsam DMAP (73 mg, 0.6 mmol, 20 Mol-%), Et_3N (0.8 mL, 6.0 mmol, 2.0 Äq.) und Ac_2O (0.6 ml, 6.0 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben. Es wurde über Nacht gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/ EtOAc , 30:1). Das gewünschte Produkt (644 mg, 96% Ausbeute) konnte als farbloses Öl erhalten werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[21]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.48-5.43 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 2.49-2.36 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 3 H), 1.74 (s, 3 H).

Darstellung von 4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylhept-1-en-5-in (3.12)



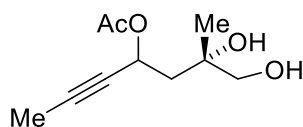
Bei RT wurde 2-Methylhept-1-en-5-in-4-ol (2 g, 16.0 mmol, 1.0 Äq) in 16 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und DMAP (195 mg, 1.6 mmol, 10 Mol-%), Et_3N (11.0 mL, 80.5 mmol, 5.0 Äq.) und *t*-Butylchlorodimethylsilan (3.64 g, 24.2 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben. Es wurde über Nacht gerührt, mit ges. NH_4Cl -Lsg. hydrolysiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/ EtOAc , 30:1). Das gewünschte Produkt

(3.62 mg, 95% Ausbeute) konnte als farbloses Öl erhalten werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[21]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.82 (s, 3 H), 4.77 (s, 3 H), 4.48 - 4.38 (m, 1 H), 2.43 - 2.27 (m, 2 H), 1.87 - 1.79 (m, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.12 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 141.9, 113.5, 81.0, 80.4, 62.5, 47.4, 26.0, 23.2, -4.3, -4.9.

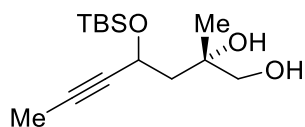
Darstellung von (6S)-6,7-Dihydroxy-6-methylhept-2-in-4-yl-acetat (3.13)



In einem Schlenkrohr mit Magnetrührer wurde bei RT (DHQ)₂AQN (12 mg, 14 μ mol, 1.4 Mol-%), K₂OsO₂(OH)₄ (2 mg, 5 μ mol, 0.5 Mol-%), K₂CO₃ (420 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) und K₃Fe(CN)₆ (980 mg, 1.6 mmol, 1.6 Äq.) in 5 mL Wasser und 5 mL *t*-BuOH gelöst und so lange gerührt bis sich eine zweiphasige Lösung bildete. Bei 4 °C kam 2-Methylhept-1-en-5-in-4-yl-acetat (166 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzu und es wurde über Nacht mit Hilfe eines Kryostats bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abschluss der Reaktion kamen 1.5 g Na₂SO₃ hinzu und die Lösung wurde auf RT erwärmt. Zugabe von 5 mL Wasser, Extraktion mit CH₂Cl₂, Trocknung über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 2:1) lieferte das Diol (24 mg, 12% Ausbeute) als gelbliches Öl. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[21]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.56-5.50 (m, 1 H), 3.53-3.43 (m, 2 H), 2.13- 2.08 (m, 5 H), 1.87-1.85 (m, 3 H), 1.28-1.24 (m, 3 H).

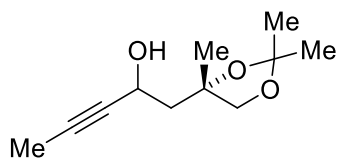
Darstellung von (2S)-4-((t-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylhept-5-in-1,2-diol (3.14)



In einem Schlenkrohr mit Magnetrührer wurde bei RT (DHQ)₂AQN (12 mg, 14 μmol, 1.4 Mol-%), K₂OsO₂(OH)₄ (2 mg, 5 μmol, 0.5 Mol-%), K₂CO₃ (420 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) und K₃Fe(CN)₆ (980 mg, 1.6 mmol, 1.6 Äq.) in 5 mL Wasser und 5 mL *t*-BuOH gelöst und so lange gerührt bis sich eine zweiphasige Lösung bildete. Bei 4 °C kam 4-((*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylhept-1-en-5-in (238 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzu und es wurde über Nacht mit Hilfe eines Kryostats bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abschluss der Reaktion kamen 1.5 g Na₂SO₃ hinzu und die Lösung wurde auf RT erwärmt. Zugabe von 5 mL Wasser, Extraktion mit CH₂Cl₂, Trocknung über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 2:1) lieferte das Diol (245 mg, 90% Ausbeute) als gelbliches Öl. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[21]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.75-4.66 (m, 1 H), 3.50-3.37 (m, 2 H), 2.14-2.11 (m, 0.5 H), 1.94-1.92 (m, 1 H), 1.82-1.81 (m, 3 H), 1.73-1.69 (m, 0.5 H), 1.19 (s, 3 H), 0.90/0.89 (2s, 9 H), 0.19-0.07 (m, 6 H).

Darstellung von 1-((S)-2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-pent-3-in-2-ol (3.15)



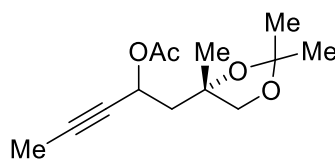
(2S)-4-((*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylhept-5-in-1,2-diol (500 mg, 1.84 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in abs. Aceton (4.1 mL, 55.2 mmol, 30.0 Äq.) gelöst und eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure-Hydrat (70 mg, 0.37 mmol, 20 Mol-%) hinzugegeben. Es wurde für 20 h gerührt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in 3 mL abs. THF gelöst und TBAF

Experimenteller Teil

(9.2 mL, 9.2 mmol, 5.0 Äq., 1 M in THF) zu getropft. Die Lösung wurde bei RT über Nacht gerührt, die Reaktion mit 5 mL H₂O abgebrochen und mit 5 mL EtOAc aufgenommen. Es wurde mit EtOAc extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc, 4:1) gereinigt. Der sekundäre Alkohol (317 mg, 92% über zwei Stufen) wurde als gelbliches Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[21]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.74 - 4.49 (m, 1 H), 3.89 (dd, *J* = 8.8, 12.8 Hz, 1 H), 3.75 (dd, *J* = 8.5, 14.3 Hz, 1 H), 1.82 (s, 3 H), 1.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.34 (d, *J* = 3.0 Hz, 3 H).

Darstellung von 1-[(*S*)-2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pent-3-in-2-ylacetat (3.16)

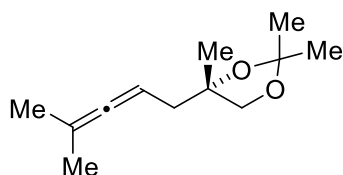


Bei RT wurde 1-[(*S*)-2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pent-3-in-2-ol (300 mg, 1.51 mmol, 1.0 Äq) in 25 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und eine katalytische Menge DMAP (37 mg, 0.30 mmol, 20 Mol-%), Et₃N (0.42 mL, 3.02 mmol, 2.0 Äq.) und Ac₂O (285 µL, 3.02 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde für 10 h gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt direkt für den nächsten Schritt verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) gereinigt. Das Acetat (330 mg, 91% Ausbeute) konnte als farbloses Öl erhalten werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[21]

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.59 - 5.34 (m, 1 H), 4.03 - 3.88 (m, 1 H), 3.80 - 3.62 (m, 1 H), 2.15 - 1.99 (m, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.44 - 1.24 (m, 9 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 170.0, 109.3, 82.2, 79.6, 77.4, 74.3, 61.6, 45.1, 27.2, 25.2, 21.3, 3.8.

Darstellung von (S)-2,2,4-Trimethyl-4-(4-methylpenta-2,3-dien-1-yl)-1,3-dioxolan (3.17)

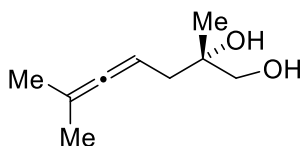


LiBr (1.07 g, 12.5 mmol, 10.0 Äq.) und CuI (2.38 g, 12.5 mmol, 10 Äq.) wurden bei 0 °C in 35 mL abs. THF gelöst. Es wurde langsam MeMgCl (4.2 mL, 12.5 mmol, 10.0 Äq., 3 M in THF) hinzu getropft und für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann kam 1-[(S)-2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pent-3-in-2-ylacetat (300 mg, 1.25 mmol, 1.0 Äq.) in 5 abs. THF hinzu und es wurde über Nacht bei RT gerührt. Es wurde mit ges. NH₄Cl-Lsg. hydrolysiert, über Celite filtriert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) gereinigt. Das Allen (186 mg, 76% Ausbeute) konnte als farbloses Öl erhalten werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[21]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.01 - 4.81 (m, 1 H), 3.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 3.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 2.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 6 H), 1.40 (s, 6 H), 1.31 (s, 3 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 203.8, 109.4, 94.7, 84.3, 81.4, 73.4, 40.4, 27.4, 24.8, 20.7.

Darstellung von (S)-2,6-Dimethylhepta-4,5-dien-1,2-diol (3.18)

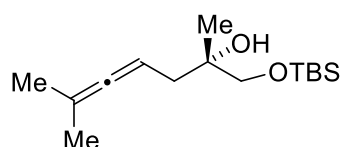


(S)-2,2,4-Trimethyl-4-(4-methylpenta-2,3-dienyl)-1,3-dioxolan (500 mg, 2.55 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in 8 mL Methanol gelöst und eine katalytische *p*-Toluolsulfonsäure-Hydrat Menge (24 mg, 0.15 mmol, 5 Mol-%) hinzugegeben. Nachdem für 5 Tage bei RT gerührt wurde, kam zur Beendigung der Reaktion Et₃N hinzu. Es wurde über Celite filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc, 4:1) gereinigt. Das β,γ-Hydroxyallen (319 mg, 80% Ausbeute) konnte als gelbliches Öl erhalten werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[21]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.96-4.91 (m, 1 H), 3.50-3.42 (m, 2 H), 2.21-2.03 (m, 2 H), 1.67 (s, 6 H), 1.17 (s, 3 H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 203.9, 94.3, 83.5, 73.0, 69.4, 38.9, 23.3, 20.6.

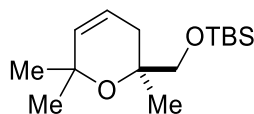
Darstellung von (*S*)-1-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2,6-dimethylhepta-4,5-dien-2-ol (3.19)



Bei RT wurde (*S*)-2,6-Dimethylhepta-4,5-dien-1,2-diol (300 mg, 1.92 mmol, 1.0 Äq.) in 3 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und DMAP (10 mg, 0.08 mmol, 4 Mol-%), Et_3N (320 μL , 2.30 mmol, 1.2 Äq.) und *t*-Butylchlorodimethylsilan (301 mg, 2.0 mmol, 1.05 Äq.) hinzugegeben. Es wurde über Nacht gerührt, mit ges. NH_4Cl -Lsg. hydrolysiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/ EtOAc , 10:1). Das gewünschte Produkt (452 mg, 87% Ausbeute) konnte als farbloses Öl erhalten werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[21]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.02 - 4.83 (m, 1 H), 3.51 - 3.46 (m, 1 H), 3.41 - 3.37 (m, 1 H), 2.19-2.05 (m, 2 H), 1.68 (d, $J = 2.5$ Hz, 6 H), 1.14 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 203.8, 94.4, 84.2, 72.7, 69.6, 39.0, 26.1, 23.2, 20.8, 18.5, -5.2.

Darstellung von (S)-2-(*t*-Butyldimethylsiloxymethyl)-2,6,6-trimethyl-3,6-dihydro-2H-pyran (3.22)

In einem 3 ml Schraubdeckelglaschen mit Magnetrührer wurde zunächst ohne Schutzgasatmosphäre die TPGS-750-M-Lsg. und 3 M NaCl vorgelegt. Nach Zugabe von (S)-1-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2,6-dimethylhepta-4,5-dien-2-ol (68 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) wurde sehr stark gerührt bis eine milchige Suspension entstand. Die Reaktion wurde mit der Zugabe von Ph_3PAuCl (3.1 mg, 6.25 μmol , 2.5 Mol-%) und AgBF_4 (1.2 mg, 6.25 μmol , 2.5 Mol-%) bei RT gestartet. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch Entnahme kleiner Proben, welche mit Et_2O extrahiert und anschließend mit Hilfe von DC überprüft wurden. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, kam eine kleine Menge Et_3N hinzu, um den Goldkatalysator zu deaktivieren. Die Lösung wurde mit EtOAc aufgenommen und über Celite filtriert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/ EtOAc , 30:1) gereinigt. Das Dihydropyran (52 mg, 77% Ausbeute) wurde als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[21]

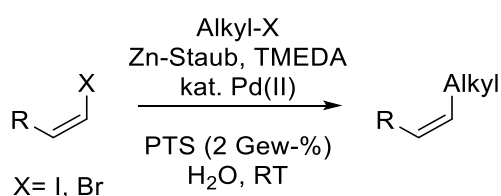
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.73-5.61 (m, 2 H), 3.53-3.44 (m, 1 H), 3.36-3.30 (m, 1 H), 2.34-2.30 (m, 1 H), 2.13-1.85 (m, 1 H), 1.37-1.21 (m, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 0.05 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H).

Kapitel 4 - Neue Aufgaben für die Gold-Katalyse in mizellaren Systemen

4.1 Einleitung

Reaktionen in organischen Lösungsmitteln, bei denen Wasser abgespalten wird, benötigen oft Wasser-entziehende Hilfsstoffe wie zum Beispiel Molekularsieb. Eine alternative Möglichkeit besteht in der Katalyse in mizellaren Systemen. Dabei wird der starke hydrophobe Effekt im Inneren des lipophilen Kerns der Nanomizellen genutzt.^[26a, 56] Da der Mizellbildner nur einen begrenzten Raum an organischem Medium zur Verfügung stellt, verlaufen die Reaktionen typischerweise unter hohen lokalen Konzentrationen und milden Reaktionsbedingungen. Aus entropischen Gründen wird Wasser aus dem Inneren der Mizelle ausgeschlossen, da es die dortigen Kohlenwasserstoffe nicht lösen kann. Auch hier spielen Löslichkeitseffekte, wie in herkömmlichen organischen Lösungsmitteln, eine signifikante Rolle. Die Art der eingesetzten Amphiphile spielt daher eine entscheidende Rolle im Verlauf von präparativen Umsetzungen. Dies konnte bereits in vorangegangenen Kapiteln und bei verschiedenen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen gezeigt werden.^[25, 27, 28a, 29]

Der Ausschluss von Wasser aus dem Inneren von Mizellen wurde bereits zuvor benutzt. Mit Hilfe des Mizellbildners PTS führten *Lipshutz et al.* 2009 Negishi-ähnliche Kupplungen mit sehr feuchtigkeitsempfindlichen Organozink-Verbindungen in Wasser durch (Schema 4.1).^[30]

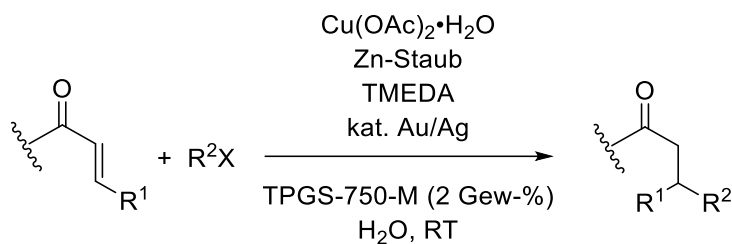


Schema 4.1. Negishi-ähnliche Kupplungen zwischen Alkenyl- und Alkylhalogeniden.

Der Mizellbildner lieferte die hydrophobe Tasche, in der das in situ gebildete und wassersensitive Organozinkhalogenid reagieren konnte.

[56] a) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 3-16. b) B. H. Lipshutz, N. A. Isley, J. C. Fennewald, E. D. Slack, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10952-10958.

2012 gelang es *Lipshutz et al.* konjugierte Additionen an Enone mit Hilfe von in situ erzeugten, wasserempfindlichen Organokupfer-Reagenzien und mizellaren TPGS-750-M-Nanoreaktoren in Wasser durchzuführen (Schema 4.2).^[57]



Schema 4.2. Kupfer-katalysierte konjugierte Additionen an Enone in Wasser und bei RT.

Katalytische Mengen der Münzmetalle Kupfer, Silber und Gold führen zur Bildung von 1,4-Addukten in guten Ausbeuten und ohne die zuvor nötige Bildung von organometallischen Reagenzien.

Diese beiden Beispiele legen die Annahme nahe, dass Wasser den hydrophoben Kern der Mizelle nur sehr schwer durchdringen kann. Auf der Grundlage dieser Beobachtungen wird erwartet, dass der hydrophobe Effekt Gold-katalysierte Cyclisierungen in Wasser ermöglicht, bei denen Wasser gebildet wird.^[58]

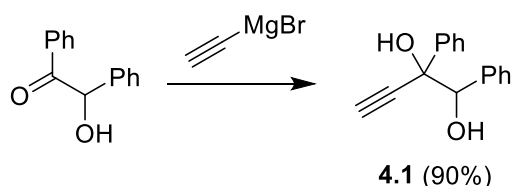
[57] B. H. Lipshutz, S. Huang, W. W. Y. Leong, G. Zhong, N. A. Isley, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19985-19988.

[58] B. Biannic, A. Aponick, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6605-6617.

4.2 Ergebnisse und Diskussion

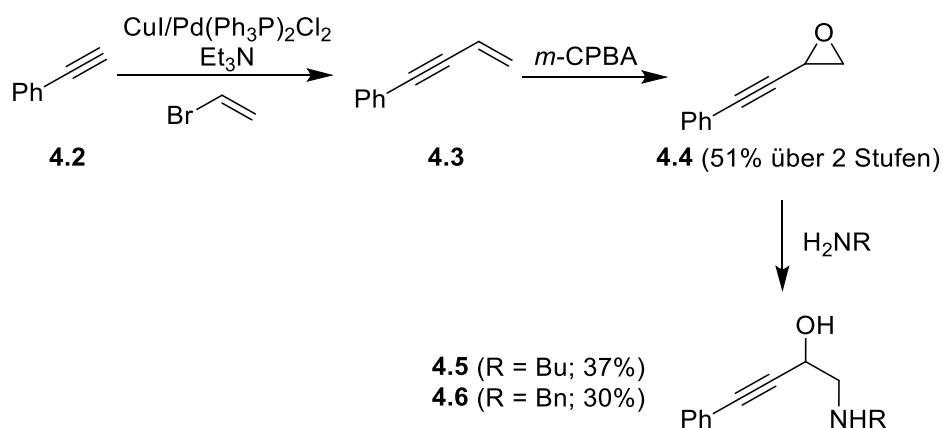
4.2.1 Darstellung von Diolen, geschützten Aminoalkoholen und Triolen

Das acetylenische Diol **4.1** wurde ausgehend von Ethynylmagnesiumbromid und Benzoin hergestellt. Das Produkt konnte in einer sehr guten Ausbeute von 90% erhalten werden (Schema 4.3).^[59]



Schema 4.3. Darstellung des acetylenischen Diols **4.1**.

Um die Aminoalkohole **4.5** und **4.6** zu erhalten, wurde Phenylacetylen in einer Sonogashira-Kupplung mit Vinylbromid umgesetzt. Die terminale Doppelbindung des Zwischenprodukts **4.3** wurde danach mit *m*-CPBA epoxidiert. Über diese zwei Stufen wurde eine moderate Ausbeute von 51% erhalten. Im letzten Schritt wurde das Epoxid entweder mit Butylamin oder Benzylamin geöffnet. Der Aminoalkohol **4.5** konnte in 37% und der Aminoalkohol **4.6** in 30% erhalten werden (Schema 4.4).^[60,61]



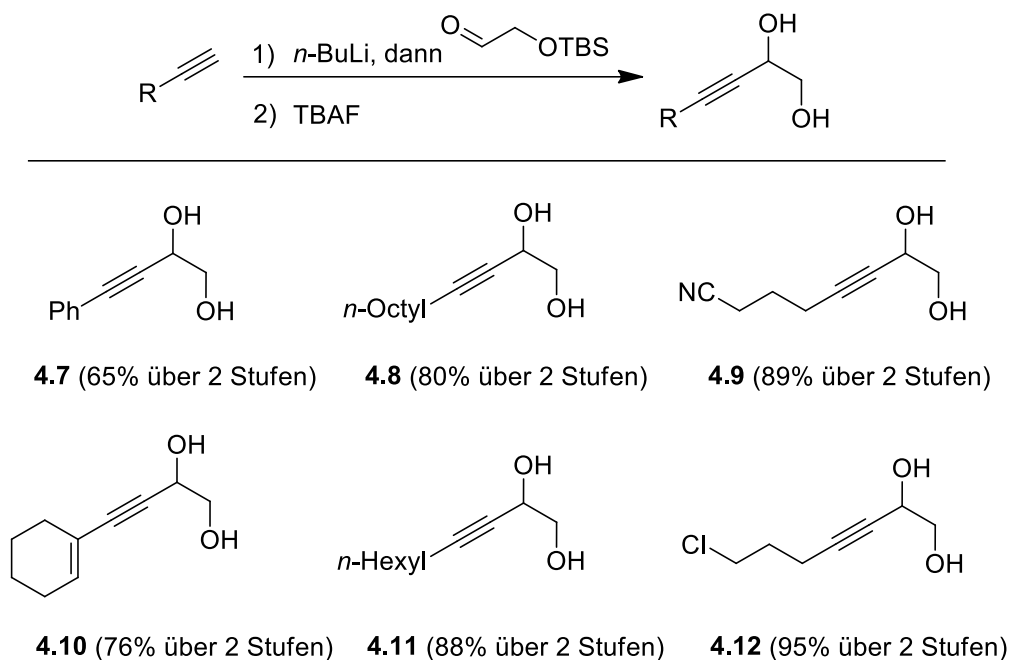
Schema 4.4. Darstellung der Aminoalkohole **4.5** und **4.6**.

[59] M. Egi, K. Azechi, S. Akai, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002-5005.

[60] L. Wang, M. L. Maddess, M. Lautens, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1822-1825.

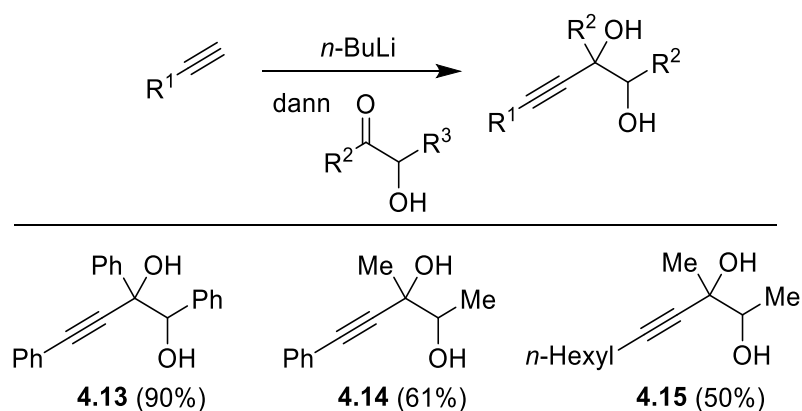
[61] A. Aponick, C.-Y. Li, J. Malinge, E. F. Marques, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4624-4627.

Die Diole **4.7** bis **4.12** konnten ausgehend von unterschiedlichen terminalen Alkinen dargestellt werden. Diese wurden zunächst mit *n*-BuLi deprotoniert, anschließend wurde TBS-geschützter Glycolaldehyd addiert. Die TBS-Schutzgruppe wurde mit TBAF entfernt und es wurden Ausbeuten von 65-95% erhalten (Schema 4.5).^[61]



Schema 4.5. Darstellung der Diole **4.7** - **4.12**.

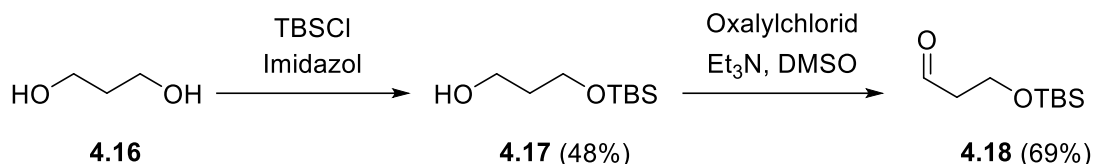
Die Diole **4.13** - **4.15** wurden mit Hilfe verschiedener terminaler Alkine dargestellt. Diese wurden in einem ersten Schritt mit *n*-BuLi deprotoniert, anschließend wurde Benzoin oder Acetoin addiert. Die Diole **4.13** - **4.15** konnten in moderaten bis guten Ausbeuten von 50 - 90% erhalten werden (Schema 4.6).^[62]



Schema 4.6. Darstellung der Diole **4.13** - **4.15**.

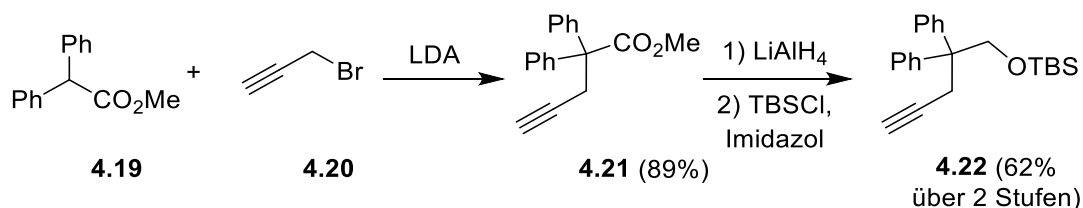
[62] B. Gabriele, R. Mancuso, V. Maltese, L. Veltri, G. Salerno, *J. Org. Chem.* **2012**, *27*, 8657-8668.

Das TBS-geschützte 3-Hydroxypropanal **4.18** wurde erhalten, indem zunächst das Diol **4.16** an einer der beiden Hydroxy-Funktion TBS-geschützt wurde (48% Ausbeute). Dieses einfach geschützte Diol **4.17** wurde danach in einer Swern-Oxidation in einer Ausbeute von 69% zum entsprechenden Aldehyd **4.18** umgewandelt (Schema 4.7).^[63]



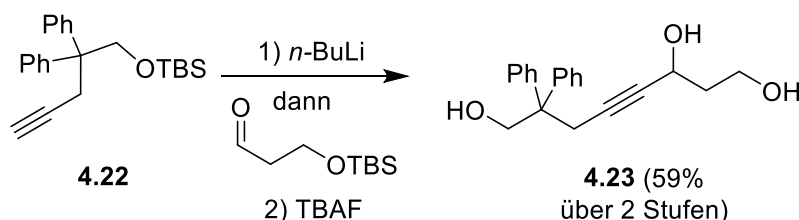
Schema 4.7. Darstellung des TBS-geschützten 3-Hydroxypropanals **4.18**.

Alkin **4.21** konnte durch Umsetzung von **4.19** mit **4.20** und der Base LDA in 89% Ausbeute erhalten werden. Nach Reduktion und TBS-Schutzung wurde das Alkin **4.22** in 62% Ausbeute über zwei Stufen erhalten (Schema 4.8).^[97,64,65]



Schema 4.8. Darstellung des Alkins **4.22**.

Nachdem die beiden Bausteine **4.18** und **4.22** für die Darstellung von Triol **4.23** zur Verfügung standen, wurde das Alkin **4.22** zunächst mit *n*-BuLi deprotoniert und anschließend wurde 3-Hydroxypropanal addiert. Danach wurden die beiden TBS-Schutzgruppen mit TBAF entfernt und das Triol **4.23** konnte in einer Ausbeute von 59% über zwei Stufen erhalten werden (Schema 4.9).^[65]



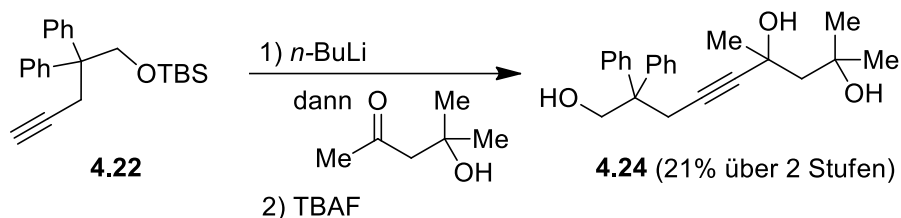
Schema 4.9. Darstellung des Triols **4.23**.

[63] A. B. Smith III, R. J. Fox, J. A. Vanecko, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099-3102.

[64] Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066-9073.

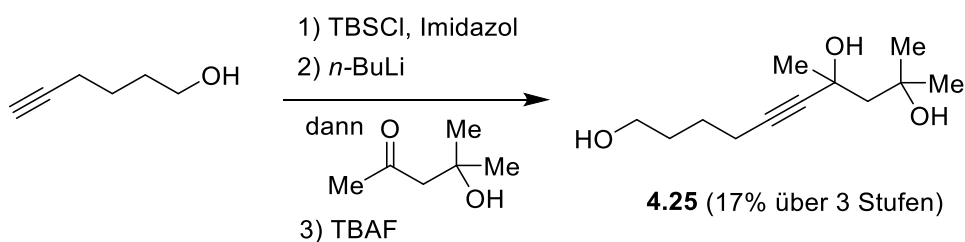
[65] J. L. Arbour, H. S. Rzepa, A. J. P. White, K. K. Hii, *Chem. Comm.* **2009**, 7125-7127.

Für die Darstellung des zweiten Triols **4.24** wurde ebenfalls der Baustein **4.22** verwendet. Nach Deprotonierung mit *n*-BuLi wurde kommerziell erhältlicher Diacetonalkohol addiert. Abschließend wurde mit TBAF die TBS-Schutzgruppe entfernt und das Triol **4.24** in 21% über zwei Stufen erhalten (Schema 4.10).



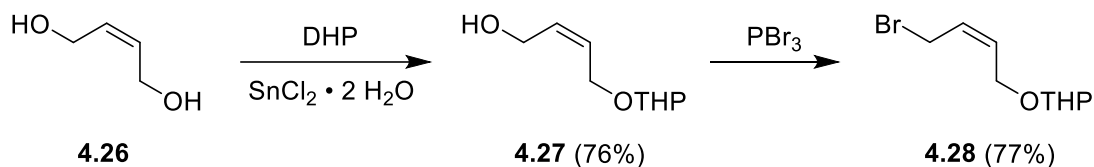
Schema 4.10. Darstellung des Triols **4.24**.

Das Triol **4.25** konnte in drei Stufen ausgehend von 1-Hexinol in einer Gesamtausbeute von 17% erhalten werden. Das 1-Hexinol wurde zunächst mit einer TBS-Schutzgruppe geschützt. In einem nächsten Schritt wurde das Alkin deprotoniert und danach wurde Diacetonalkohol addiert. Abschließend wurde die TBS-Schutzgruppe mit TBAF entfernt (Schema 4.11).^[64,66]



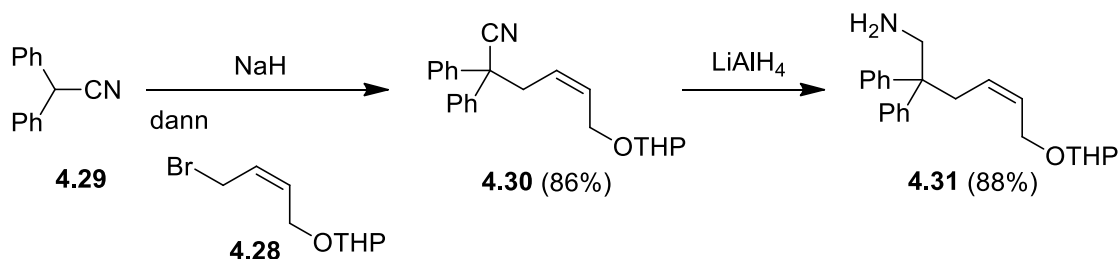
Schema 4.11. Darstellung des Triols **4.25**.

Ausgehend von kommerziell erhältlichem (*Z*)-Butendiol **4.26** kann die Vorstufe **4.28** in zwei Stufen in einer Gesamtausbeute von 59% erhalten werden. Dazu wird das Diol zunächst an einer Seite mit einer THP-Schutzgruppe versehen (**4.27**, Ausbeute: 76%).^[67] Im nächsten Schritt wird die noch freie Alkoholfunktion mit Phosphortribromid bromiert (Ausbeute: 77%; Schema 4.12).^[68]



Schema 4.12. Darstellung von Vorstufe **4.28**.

Der Aminoalkohol **4.31** konnte über zwei Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem Diphenylacetonitril (**4.29**) in einer Gesamtausbeute von 76% erhalten werden (Schema 4.13).^[69] Zunächst wurde das Diphenylacetonitril mit Natriumhydrid deprotoniert. Nach einer nucleophilen Substitution mit der Vorstufe **4.28** wurde das Zwischenprodukt **4.30** in einer Ausbeute von 86% erhalten. Der Aminoalkohol **4.31** wurde schließlich durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in einer Ausbeute von 88% gebildet.



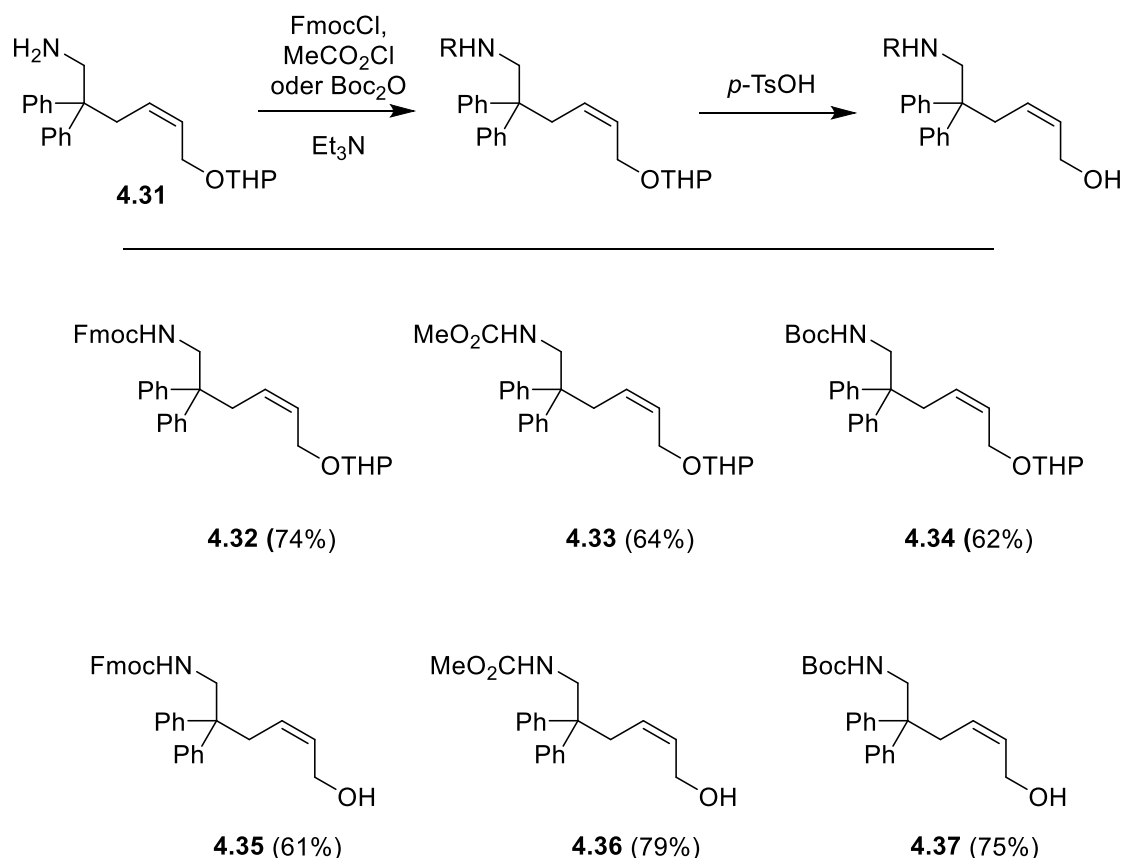
Schema 4.13. Darstellung des Aminoalkohols **4.31**.

[67] K. J. Davis, U. T. Bhalerao, B.V. Rao, *Syn. Comm.* **1999**, *29*, 1679-1686.

[68] J.-P. Roduit, H. Wyler, *Helv. Chim. Acta.* **1985**, *68*, 403-414.

[69] P. Mukherjee, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1405-1407.

Um schließlich die drei geschützten Aminoalkohole **4.35**, **4.36** und **4.37** herzustellen, wurde die primäre Aminofunktion von **4.31** zunächst mit einer entsprechenden Schutzgruppe versehen. Dies gelang mit guten Ausbeuten von 62-74%. Abschließend musste nur noch die THP-Schutzgruppe mit *p*-TsOH entfernt werden, um die geschützten Aminoalkohole in guten Ausbeuten von 61-79% zu erhalten (Schema 4.14).

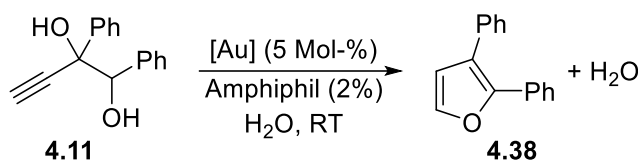


Schema 4.14. Darstellung der geschützten Aminoalkohole **4.35**, **4.36** und **4.37**.

4.2.2 Dehydratisierende Gold-Katalyse in mizellaren Systemen

Als erstes wurde das acetylenische Diol **4.1**, welches zu Furan **4.38** cyclisiert werden kann, untersucht. Bisher wurden für diesen Zweck kationische oder neutrale Gold(I)-Katalysatoren in THF oder Toluol, oft in Gegenwart von aktiviertem Molekularsieb, verwendet. Umsatz von **4.1** mit 5 Mol-% AuBr₃ in 2% wässriger PTS-Lösung lieferte Furan **4.38** nach 2 h in einer hervorragenden Ausbeute von 90% (Tabelle 4.1, Eintrag 1). Ein Kontrollexperiment ohne Zugabe eines Mizellbildners zeigte auch nach 7 h noch keine Produktbildung unter sonst identischen Bedingungen (Eintrag 2). Die Bildung von Mizellen ist also von essentieller Bedeutung für das Gelingen der Reaktion. Mit dem in der Herstellung kostengünstigeren Mizellbildner der zweiten Generation, TPGS-750-M, war die Ausbeute etwas größer (Eintrag 3).

Tabelle 4.1. Dehydratisierende Gold-katalysierte Cyclisierung von **4.1**.

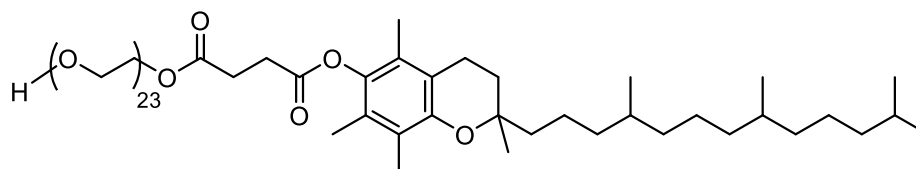


Eintrag	[Au]	Amphiphil	Zeit	Umsatz ^{a)}	Ausbeute ^{b)}
1	AuBr ₃	PTS	2 h	94%	90%
2	AuBr ₃	ohne	7 h	0%	nb
3	AuBr ₃	TPGS-750-M	2 h	87%	91% (2.5 h)
4	AuBr ₃	TPGS-1000	2 h	79%	nb
5	AuBr ₃	Brij 30	2 h	50%	nb
6	AuBr ₃	NOK	2 h	63%	nb
7	AuBr ₃ ^{c)}	PTS	2 h	35%	88% (4 h)
8	AuBr ₃ ^{c)}	TPGS-750-M	2 h	16%	86% (6 h)
9	AuCl ₃ /AgOTf	TPGS-750-M	6 h	nb	70%
10	AuCl ₃ /AgSbF ₆	TPGS-750-M	6 h	nb	68%
11	AuBr ₃ /AgOTf	TPGS-750-M	2 h	nb	92%
12	AuBr ₃ /AgSbF ₆	TPGS-750-M	2 h	nb	90%
13	A ^{d)}	TPGS-750-M	3 h	nb	84%

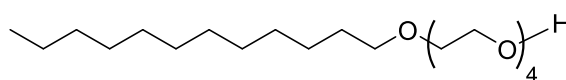
a) Umsatz bestimmt durch GC-MS. b) Isolierte Ausbeute. c) 2 Mol-%. d) **A** = [t-Bu₂(o-biphenyl)]PAu(MeCN)SbF₆.

Andere Amphiphile wie TPGS-1000, Brij 30 oder NOK (Schema 4.15) brachten geringere Umsätze mit sich (Einträge 4-6). Alle weiteren Versuche wurden daher mit TPGS-750-M durchgeführt. Es war ebenfalls möglich, die Katalysatorbeladung auf 2 Mol-% zu senken. Allerdings ging hiermit eine Erhöhung der Reaktionszeiten einher (Einträge 7&8). Die

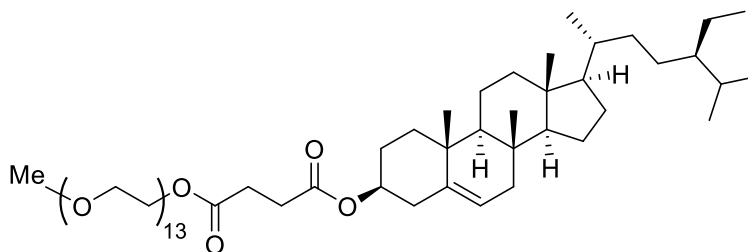
Zugabe von Silbersalzen oder der Gebrauch des kationischen Gold-Katalysators **A** brachten keine höheren Ausbeuten oder kürzeren Reaktionszeiten mit sich (Einträge 9-13).



TPGS-1000



Brij 30



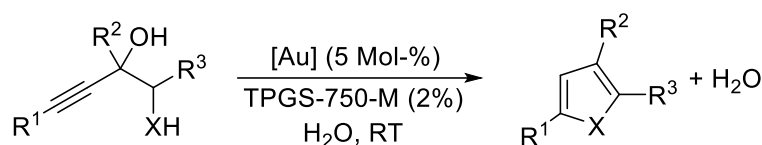
NOK

Schema 4.15. Die Strukturen von D- α -Tocopherol-polyethyleneglycol-1000-succinat (TPGS-1000), Tetraethylenglycol-monododecylether (Brij 30) und β -Sitosterol-polyethyleneglycol-600-succinat-monomethylether (NOK).

Nach diesem ersten Beispiel wurden noch andere Diole und auch Aminoalkohole mit sekundären Aminogruppen untersucht. Primäre Amine zeigen bei Gold-katalysierten Cyclisierungen geringe Reaktivitäten. Das liegt, wie bereits in Kapitel 2 besprochen, an der Desaktivierung des Gold-Katalysators durch den Lewis-basischen Stickstoff. Die Pyrrole **4.39** und **4.40** wurden dagegen nach jeweils 1 h mit hohen Ausbeuten von 91% und 93% gebildet (Tabelle 4.2, Einträge 1&2). Die Diole **4.7** - **4.9** wurden ebenfalls erfolgreich mit verschiedenen Gold(I)- und Gold(III)-Katalysatoren umgesetzt (Einträge 3-14). Die Gold(III)-Katalysatoren scheinen für diese Substrate besser geeignet zu sein mit kurzen Reaktionszeiten (5-20 min.) und hohen Ausbeuten (83-92%). Dies mag ein Indiz für die geringere Stabilität von Gold(I)-Salzen in wässrigem Medium sein. Die Diole **4.10** - **4.15** wurden mit 2 Mol-% AuBr₃/AgOTf zu den entsprechenden Furanen mit unterschiedlichen Substituenten an der 2-, 3- und 5-Position cyclisiert. Auch mit geringerer

Katalysatorbeladung konnten die Produkte innerhalb von 2 h mit durchweg guten Ausbeuten erhalten werden. Interessant ist hierbei die Beobachtung, dass mit steigender sterischer Hinderung an der 2- und 3-Position die Ausbeute steigt (Eintrag 16 vs 17). Bemerkenswert ist ebenfalls, dass sowohl die Anwesenheit von Nitrilen (Einträge 11-14), Olefinen (Eintrag 15) und auch säureempfindlicher Silylether toleriert wird (Eintrag 18).

Tabelle 4.2. Dehydratisierende Gold-katalysierte Cyclisierung von Diolen und geschützten Aminoalkoholen.

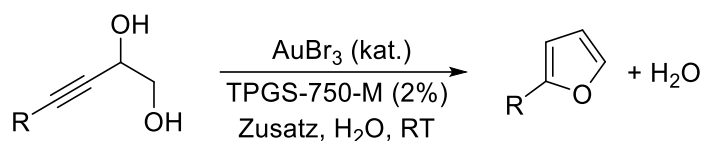


Eintrag	E	X	R ¹	R ²	R ³	[Au]	Zeit	P/Ausbeute ^{a)}
1	4.5	NBu	Ph	H	H	AuBr ₃	1 h	4.39 (91%)
2	4.6	NBn	Ph	H	H	AuBr ₃	1 h	4.40 (93%)
3	4.7	O	Ph	H	H	AuBr ₃	20 min	4.41 (92%)
4	4.7	O	Ph	H	H	AuCl	2 h	4.41 (79%)
5	4.7	O	Ph	H	H	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	40 min	4.41 (82%)
6	4.7	O	Ph	H	H	Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	4 h	4.41 (84%)
7	4.8	O	<i>n</i> -Octyl	H	H	AuBr ₃	5 min	4.42 (90%)
8	4.8	O	<i>n</i> -Octyl	H	H	AuCl	3 h	4.42 (76%)
9	4.8	O	<i>n</i> -Octyl	H	H	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	1 h	4.42 (85%)
10	4.8	O	<i>n</i> -Octyl	H	H	Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	6 h	4.42 (86%)
11	4.9	O	(CH ₂) ₃ CN	H	H	AuBr ₃	10 min	4.43 (83%)
12	4.9	O	(CH ₂) ₃ CN	H	H	AuCl	2 h	4.43 (80%)
13	4.9	O	(CH ₂) ₃ CN	H	H	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	1 h	4.43 (82%)
14	4.9	O	(CH ₂) ₃ CN	H	H	Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	4 h	4.43 (80%)
15	4.10	O	<i>c</i> -Hexen-1-yl	H	H	AuBr ₃ /AgOTf ^{b)}	2 h	4.44 (83%)
16	4.13	O	Ph	Ph	Ph	AuBr ₃ /AgOTf ^{b)}	2 h	4.45 (95%)
17	4.14	O	Ph	Me	Me	AuBr ₃ /AgOTf ^{b)}	2 h	4.46 (85%)
18	4.15	O	<i>n</i> -Hexyl	Me	Me	AuBr ₃ /AgOTf ^{b)}	2 h	4.47 (85%)

a) Isolierte Ausbeute. b) 2 Mol-%.

Zusätzliche Optimierungen sollten die Reaktionszeit weiter herabsetzen. Wie bereits in Kapitel 2 vorgestellt, sind einfache Salze in der Lage, den Mizell-Durchmesser signifikant zu vergrößern, dadurch können in der gleichen Zeit mehr Edukte und Katalysator in den lipophilen Kern vordringen. Neben einer Beschleunigung der Reaktion und den damit einhergehenden kürzeren Reaktionszeiten konnte auch die Katalysatorbeladung auf 1 Mol-% gesenkt werden (Tabelle 4.3, Einträge 4, 6, 8-10).

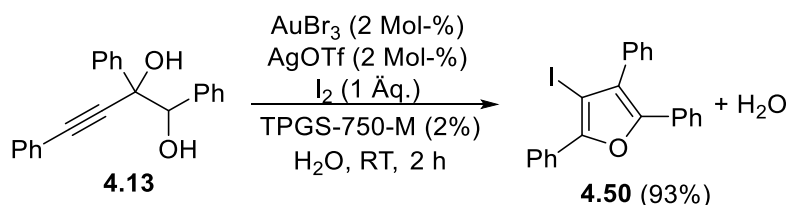
Tabelle 4.3. Dehydratisierende Gold-katalysierte Cyclisierung von Diolen in Anwesenheit von NaCl.



Eintrag	E	R	AuBr ₃ (Mol-%)	Zusatz	Zeit	P/Ausbeute ^{a)}
1	4.7	Ph	5	-	20 min	4.41 (92%)
2	4.7	Ph	2	-	50 min	4.41 (91%)
3	4.7	Ph	1	-	120 min	4.41 (88%)
4	4.7	Ph	1	NaCl ^{b)}	30 min	4.41 (90%)
5	4.8	<i>n</i> -Octyl	5	-	5 min	4.42 (90%)
6	4.8	<i>n</i> -Octyl	1	NaCl ^{b)}	20 min	4.42 (87%)
7	4.9	(CH ₂) ₃ CN	5	-	10 min	4.43 (83%)
8	4.9	(CH ₂) ₃ CN	1	NaCl ^{b)}	40 min	4.43 (91%)
9	4.11	<i>n</i> -Hexyl	2	NaCl ^{b)}	30 min	4.48 (89%)
10	4.12	(CH ₂) ₃ Cl	2	NaCl ^{b)}	30 min	4.49 (86%)

a) Isolierte Ausbeute. b) 2 M.

Vorangegangene Experimente in D₂O haben gezeigt, dass das Proton, welches das Gold bei der Protodeaurylieung ersetzt, aus umgebenden Wasser stammt und nicht vom Ausgangsmaterial. Wird ein Äquivalent Jod bei der Reaktion von Diol **4.13** zugesetzt, so wird das jodierte Furan **4.50** in 93% isolierter Ausbeute gebildet (Schema 4.16).



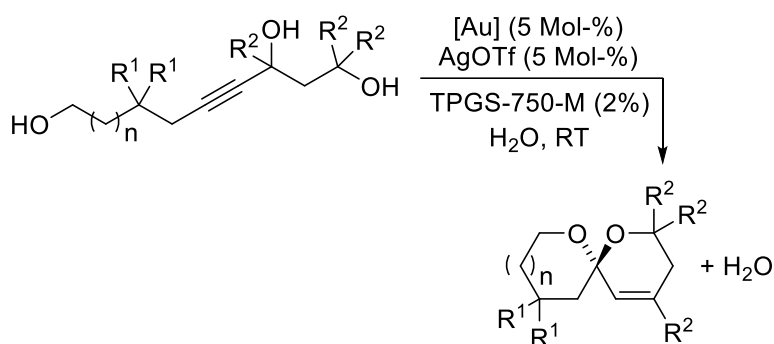
Schema 4.16. Dehydratisierende Gold-katalysierte Cyclisierung von Diol **4.13** in Anwesenheit von Jod.

Ergebnisse und Diskussion

Diese jodierten Furane können Ausgangsmaterial für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen sein.^[70]

Neben Diolen wurden auch Triole mit dieser neuen Technologie in die entsprechenden Spirocyclen umgewandelt (Tabelle 4.4). Für diese Umsetzungen wurden zuvor kationische Gold(I)-Katalysatoren in THF verwendet. Zudem mussten die Reaktionen in Anwesenheit von wasserziehendem, aktiviertem Molekularsieb durchgeführt werden.^[71]

Tabelle 4.4. Dehydratisierende Gold-katalysierte Spirocyclisierung von Triolen.



Eintrag	E	R ¹	R ²	n	[Au]	Zeit	P/Ausbeute ^{a)}
1	4.23	Ph	H	0	Ph ₃ PAuCl	5 h	4.51 (89%)
2	4.24	Ph	Me	0	Ph ₃ PAuCl	4 h	4.52 (11%)
3	4.24	Ph	Me	0	B ^{b)}	4 h	4.52 (22%) ^{c)}
4	4.24	Ph	Me	0	C ^{d)}	4 h	4.52 (46%)
5	4.25	H	Me	1	Ph ₃ PAuCl	12 h	4.53 (64%) ^{e)}

a) Isolierte Ausbeute. b) **B** = [c-hex₂(o-biphenyl)]PAuCl. c) 40 °C. d) **C** = [t-Bu₂(o-biphenyl)]PAuCl. e) 19% wiedergewonnenes Startmaterial.

Triol **4.23** wurde problemlos innerhalb von 5 h in Wasser und bei RT zum korrespondierenden Spirocyclen **4.51** in guter Ausbeute umgesetzt (Tabelle 4.4, Eintrag 1). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen, aber mit größerer sterischer Hinderung an der 1- und 3-Position sank der Umsatz dramatisch (Triol **4.24**; Einträge 2-4). Mit den kationischen Gold(I)-Katalysatoren gebildet aus **B** und AgOTf konnte die Ausbeute von **4.52** verdoppelt werden. Aber erst bei Verwendung von **C**/AgOTf konnte eine moderate Ausbeute von 46% von Produkt **4.52** isoliert werden. Das strukturell sehr ähnliche Triol **4.25** mit der gleichen sterischen Hinderung an der 1- und 3-Position, aber mit einer

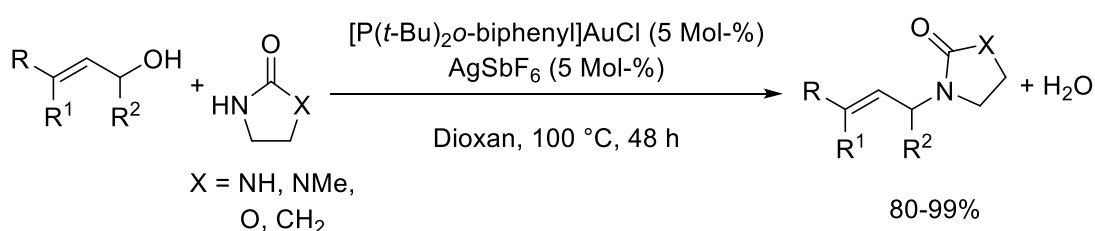
[70] B. Gockel, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 311-316.

[71] a) A. Aponick, C.-Y. Li, J. A. Palmes, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 121-124. b) C. Fang, Y. Pang, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4528-4531.

längeren Kohlenstoffkette und ohne Phenylrest, konnte mit einer guten Ausbeute von 64% zu dem entsprechenden Spirocyclus **4.53** umgesetzt werden.

Versuche zur dehydratisierenden Gold-katalysierten Aminierung von Allylkoholen mit cyclischen Harnstoffderivaten

Auf der Suche nach weiteren Beispielen von Gold-katalysierten Reaktionen, bei denen Wasser abgespalten wird, wurde eine Gold-katalysierte Aminierung von Allylkoholen mit 1-Methyl-imidazolidin-2-onen und verwandten Derivaten gefunden (Schema 4.17).^[72]



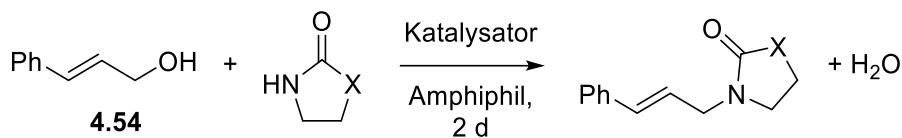
Schema 4.17. Gold-katalysierte Aminierung von allylischen Alkoholen mit cyclischen Harnstoffderivaten.

Je nach Substrat wurden mit Gold(I)-Katalysatoren sehr gute Ausbeuten von 80-99% erhalten. Die Reaktionen werden allerdings in Dioxan, bei hohen Temperaturen (um 100 °C) und mit sehr langen Reaktionszeiten von bis zu zwei Tagen durchgeführt. Aufgrund der hohen, lokalen Konzentration innerhalb der nanometergroßen Mizellen wurde vermutet, dass hier die Reaktion bei mildereren Reaktionsbedingungen und kürzeren Reaktionszeiten ablaufen könnte.

[72] P. Mukherjee, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1184-1187.

Der Allylkohol **4.54** wurde zunächst mit 2-Oxazolidinon und 2-Pyrrolidinon in TPGS-750-M-Mizellen bei Raumtemperatur umgesetzt. Auch nach zwei Tagen konnte noch kein Umsatz beobachtet werden (Tabelle 4.5, Eintrag 1&2).

Tabelle 4.5. Versuchte Gold-katalysierte Aminierung von Allylkohol **4.54** (2 Äq.) in Wasser.



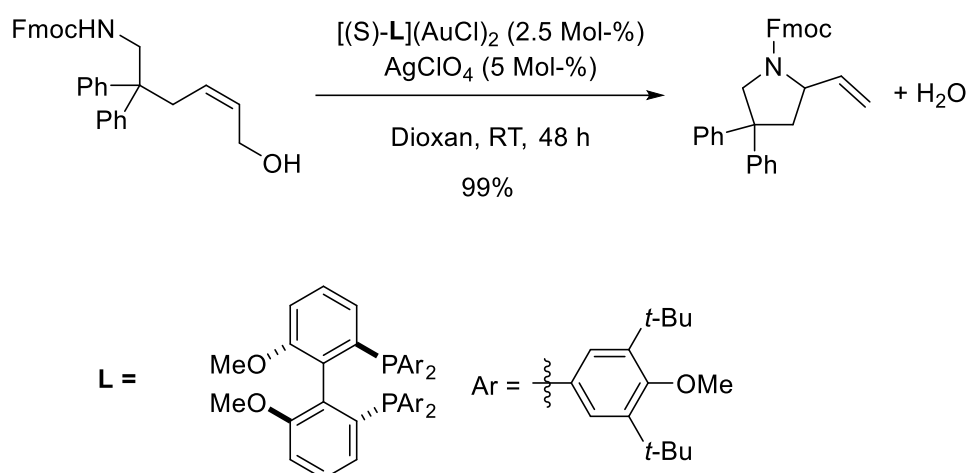
Eintrag	X	Katalysator ^{a)}	Amphiphil ^{b)}	T	Umsatz ^{c)}
1	O	AuBr ₃	TPGS-750-M	RT	kein
2	CH ₂	AuBr ₃	TPGS-750-M	RT	kein
3	O	AuBr ₃ , AgSbF ₆	TPGS-750-M	RT	kein
4	CH ₂	AuBr ₃ , AgSbF ₆	TPGS-750-M	RT	kein
5	O	AuBr ₃ , AgSbF ₆	PTS	RT	kein
6	CH ₂	AuBr ₃ , AgSbF ₆	PTS	RT	kein
7	CH ₂	AuBr ₃ , AgSbF ₆	TPGS-1000	RT	kein
8	CH ₂	AuBr ₃ , AgSbF ₆	Brij-30	RT	kein
9	CH ₂	Sc(OTf) ₃	TPGS-750-M	RT	kein
10	CH ₂	AuCl, AgSbF ₆	PTS	RT	kein
11	CH ₂	AuCl, AgSbF ₆	PTS	RT	kein ^{d)}
12	CH ₂	AuCl ₃ , AgOTf	PTS	RT	kein
13	CH ₂	AuCl ₃ , AgOTf	TPGS-750-M	RT	kein
14	CH ₂	HAuCl ₄	TPGS-750-M	RT	kein
15	CH ₂	HAuCl ₄ , AgOTf	TPGS-750-M	RT	kein
16	CH ₂	AuBr ₃ , AgSbF ₆	PTS	40 °C	kein
17	CH ₂	AuBr ₃ , AgSbF ₆	TPGS-750-M	40 °C	kein

a) Zugabe von jeweils 5 Mol-% Katalysator. b) 2 Gewichts-% Amphiphil in Wasser. c) Umsatz mit Hilfe von DC bestimmt. d) Zugabe von 3M NaCl.

Auch nach Zusatz eines Silbersalzes konnte nach zwei Tagen kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 3&4). Die Verwendung von PTS, TPGS-1000 oder Brij-30 (Schema 4.15) als Mizellbildner führte ebenfalls nicht zu einer Produktbildung (Eintrag 5-8). Auch die Zugabe einer anderen Lewis-Säure (Eintrag 9), eines Gold(I)-Katalysators mit und ohne Zugabe von 3 M NaCl (Eintrag 10&11) oder die Wahl einer anderen Gold- und Silber-Katalysatorzusammensetzung (Eintrag 12-15) führte nicht zu einer Umsetzung der Startmaterialien. Abschließend wurde noch versucht die Reaktion für zwei Tage auf 40 °C zu erhitzen (Eintrag 16&17), auch in diesem Fall konnte keine Umsetzung beobachtet werden.

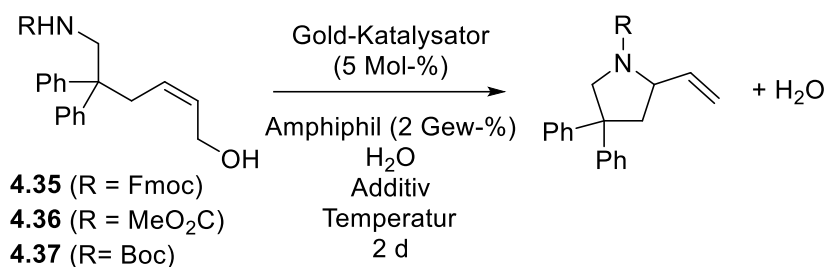
Versuche zur dehydratisierenden Gold-katalysierten intramolekularen Aminierung von allylischen Alkoholen mit Carbamaten

Die intermolekulare Aminierung von allylischen Alkoholen hat unter den von uns getesteten Reaktionsbedingungen zu keinem Umsatz der Edukte geführt. Auch in organischen Lösungsmitteln musste eine hohe Temperatur um die 100 °C verwendet werden. Es liegt nahe, dass eine intramolekulare Aminierung auf Grund der räumlichen Nähe unter milderen Bedingungen ablaufen sollte. Und tatsächlich gelang es *Widenhoefer et al.*, 2012 bei ähnlichen Reaktionsbedingungen intramolekulare Aminierungen von allylischen Alkoholen und Carbamaten bei Raumtemperatur durchzuführen. Die Reaktionszeiten waren mit 48 h allerdings immer noch sehr lang (Schema 4.18).^[69]



Schema 4.18. Dehydratisierende Gold-katalysierte intramolekulare Aminierung von allylischen Alkoholen mit Carbamaten.

Es wurde vermutet, dass intramolekulare Aminierungen in Mizellaren Systemen ebenfalls unter milderen Bedingungen stattfinden könnten. Die Aminoalkohole **4.35**, **4.36** und **4.37** wurden zunächst mit dem Mizellbildner PTS und mit Gold(III)-bromid bei RT umgesetzt (Tabelle 4.6, Einträge 1-3). Doch auch hier wurde zwei Tage kein Umsatz beobachtet.

Tabelle 4.6. Versuchte dehydratisierende intramolekulare Aminierung in Wasser.

Eintrag	R	Katalysator	Amphiphil	Additiv	T	Umsatz ^{a)}
1	Fmoc	AuBr ₃	PTS	-	RT	kein
2	MeO ₂ C	AuBr ₃	PTS	-	RT	kein
3	Boc	AuBr ₃	PTS	-	RT	kein
4	Fmoc	AuBr ₃	TPGS-750-M	-	RT	kein
5	MeO ₂ C	AuBr ₃	TPGS-750-M	-	RT	kein
6	Boc	AuBr ₃	TPGS-750-M	-	RT	kein
7	Fmoc	AuBr ₃	TPGS-750-M	NaCl (2M)	RT	kein
8	MeO ₂ C	AuBr ₃	TPGS-750-M	NaCl (2M)	RT	kein
9	Boc	AuBr ₃	TPGS-750-M	NaCl (2M)	RT	kein
10	Fmoc	AuBr ₃	TPGS-750-M	-	40 °C	kein
11	MeO ₂ C	AuBr ₃	TPGS-750-M	-	40 °C	kein
12	Boc	AuBr ₃	TPGS-750-M	-	40 °C	kein
13	Fmoc	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	TPGS-750-M	-	RT	kein
14	MeO ₂ C	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	TPGS-750-M	-	RT	kein
15	Boc	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	TPGS-750-M	-	RT	kein

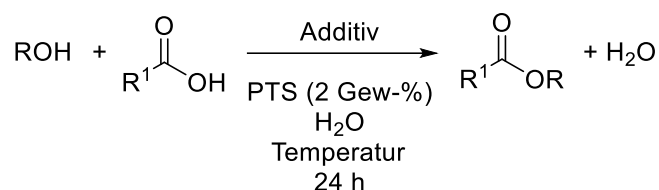
a) Umsatz mit Hilfe von DC bestimmt.

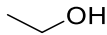
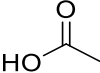
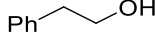
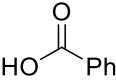
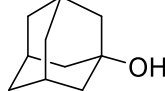
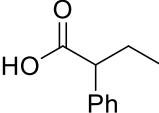
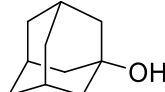
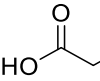
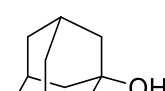
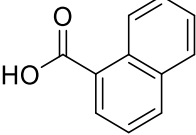
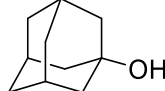
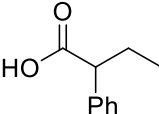
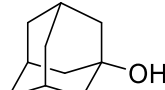
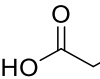
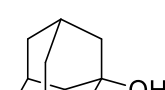
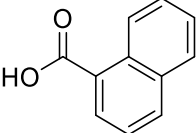
Die Verwendung des Mizellbildners TPGS-750-M (Einträge 4-6), Zusatz von 2 M NaCl (Einträge 7-9), Erhitzen auf 40 °C (Einträge 10-12) oder die Verwendung eines anderen Katalysatorsystems (Einträge 13-15) führten ebenfalls nicht zur Umsetzung der Startmaterialien.

Versuche zur Veresterung zwischen Alkoholen und Säuren in mizellaren Systemen

Neben der Gold-katalysierten Cyclisierung unter Wasserabspaltung wurde ebenfalls untersucht, ob auch einfache Veresterungen zwischen Alkoholen und Säuren in mizellaren Systemen durchgeführt werden können. Erste Reaktionen wurden mit dem Mizellbildner PTS untersucht (Tabelle 4.7). Als erstes wurde die Reaktion von Ethanol mit Essigsäure bei Zusatz von DCC und DMAP untersucht (Eintrag 1). Als nach 24 h noch kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurden lipophilere Edukte untersucht (Eintrag 2).

Tabelle 4.7. Versuchte Veresterung von Alkoholen und Säuren in Wasser.



Eintrag	R	R ¹	Additiv	T	Umsatz ^{a)}
1			DCC, DMAP	RT	kein
2			DCC, DMAP	RT	kein
3			CSA (10 Mol-%)	RT	kein
4			CSA (10 Mol-%)	RT	kein
5			CSA (10 Mol-%)	RT	kein
6			CSA (10 Mol-%)	40 °C	kein
7			CSA (10 Mol-%)	40 °C	kein
8			CSA (10 Mol-%)	40 °C	kein

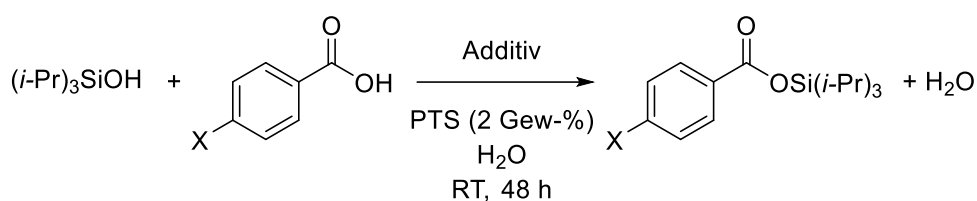
a) Umsatz mit Hilfe von DC bestimmt.

Nachdem auch hier kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurde 1-Adamantanol mit lipophilen Säuren und einer katalytischen Menge Camphersulfonsäure umgesetzt

(Einträge 3-5). Allerdings konnte sowohl hier als auch nach Erhöhung der Temperatur auf 40 °C (Einträge 6-8) kein Umsatz beobachtet werden. Der Mizellbildner scheint also für die Veresterung von einfachen Säuren und Alkoholen nicht geeignet zu sein.

Es war bereits aus der Arbeitsgruppe von Prof. Lipshutz bekannt, dass sich Triisopropylsilanol (TIPS) sehr gut in Mizellen löst. Daher wurde versucht dieses mit einer lipophilen Säure in dem Amphiphil PTS umzusetzen (Tabelle 4.8).

Tabelle 4.8. Versuchte Veresterung von TIPS und Säuren mit lipophilen Anteil in Wasser.



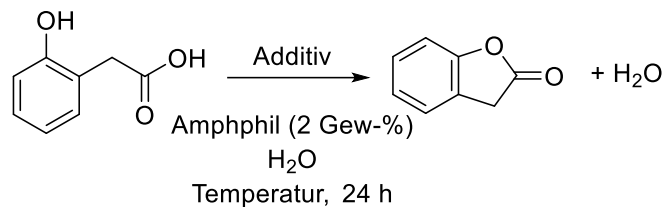
Eintrag	X	Additiv	Amphiphil	Umsatz ^{a)}
1	Cl	-	PTS (2%)	kein
2	OH	-	PTS (2%)	kein
3	Cl	<i>p</i> -TsOH (10 Mol-%)	PTS (2%)	kein
4	OH	<i>p</i> -TsOH (10 mol-%)	PTS (2%)	kein

a) Umsatz mit Hilfe von DC bestimmt.

Nachdem ohne Zusatz eines Additivs (Einträge 1&2) kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurde eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure hinzugegeben (Einträge 3&4). Auch hier wurde nach 48 h kein Umsatz beobachtet und damit scheinen auch diese Edukte nicht für eine Veresterung in diesem mizellaren System geeignet.

Um eine Veresterung in Mizellaren Systemen doch noch zu ermöglichen, wurde versucht eine intramolekulare Veresterung durchzuführen (Tabelle 4.9).

Tabelle 4.9. Versuchte intramolekulare Veresterung in Wasser.



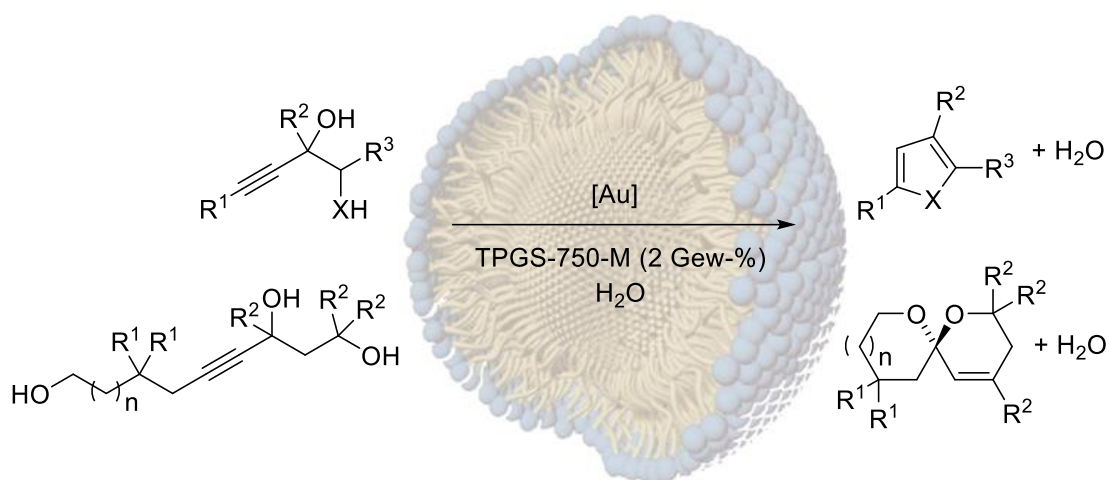
Eintrag	Additiv	Amphiphil	T	Umsatz ^{a)}
1	-	PTS	RT	kein
2	CSA (10 Mol-%)	PTS	RT	kein
3	CSA (10 Mol-%)	TPGS-750-M	RT	kein
4	-	PTS	40 °C	kein
5	CSA (10 Mol-%)	PTS	40 °C	kein
6	CSA (10 Mol-%)	TPGS-750-M	40 °C	kein

a) Umsatz mit Hilfe von DC bestimmt.

Die räumliche Nähe lässt vermuten, dass diese Reaktion unter mildereren Bedingungen stattfindet. Es zeigte sich, dass nach 24 h sowohl bei der Reaktion in PTS und ohne Zusatz eines Additivs (Eintrag 1), als auch bei Zusatz einer katalytischen Menge von Camphersulfonsäure (Eintrag 2) oder Austausch des Mizellbildners (Eintrag 3) kein Umsatz beobachtet werden konnte. Eine Erhöhung der Temperatur auf 40 °C änderte unter sonst identischen Reaktionsbedingungen nichts daran (Einträge 4-6).

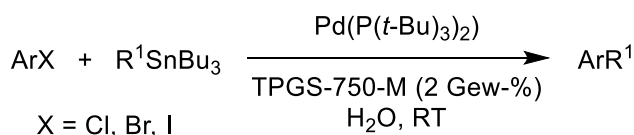
4.3 Zusammenfassung und Ausblick

Durch den hydrophoben Effekt im Inneren der Mizellen konnten neue und ungewöhnliche Aufgaben gelöst werden. Acetylenische Diolen und Aminoalkohole konnten in Wasser zu den entsprechenden Furanen und Pyrrolen cyclodehydratisiert werden. Auch Alkine mit drei Hydroxylgruppen konnten mit Hilfe des Amphiphils TPGS-750-M und Gold(I)-Katalysatoren in die entsprechenden Spiroacetale cyclodehydratisiert werden (Schema 4.19).



Schema 4.19. Gold-katalysierte Cyclodehydratisierung von Diolen, Aminoalkoholen und Triolen in Wasser.

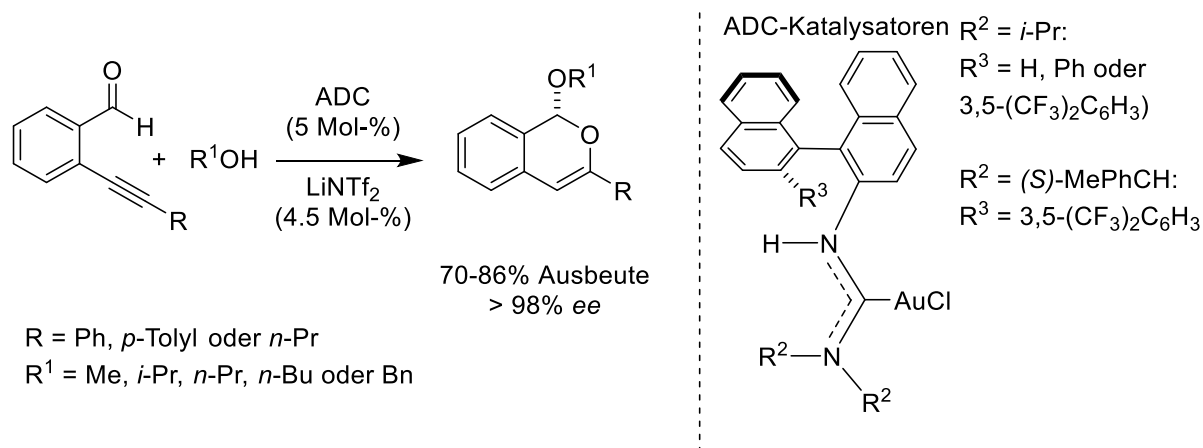
Des Weiteren war es möglich, ein Furan durch die Zugabe von elementarem Jod weiter zu funktionalisieren. Dies eröffnet die Möglichkeit einer Eintopfreaktion mit der Gold-katalysierten Cyclodehydratisierung im ersten Schritt und einer Stille-Kupplung im zweiten Schritt. *Lipshutz et al.* gelang die Stille-Kupplung 2013 mit Arylhalogeniden, Tributylstannanen und einem Palladium-Katalysator in Wasser und bei Raumtemperatur (Schema 4.20).^[73]



Schema 4.20. Stille Kupplungen mit Arylhalogeniden in Wasser.

[73] G.-P. Lu, C. Cai, B. H. Lipshutz, *Green Chem.* **2013**, *15*, 105-109.

Ein weiteres Ziel sollte es sein, die synthetisierten Spiroacetale in chiraler Form zu erhalten. Einen Zugang dazu können Acyclische Diaminocarben-Liganden (ADC) liefern, auch als NAC-(Nitrogen Acyclic Carbenes)-Liganden bekannt. Im Jahr 2012 konnten *Slaughter et al.* zeigen, dass damit Alkynylbenzaldehyde mit hoher Enantioselektivität Gold-katalysiert cyclisiert werden können (Schema 4.21).^[74]



Schema 4.21. Gold-katalysierte Cyclisierung von Alkynylbenzaldehyden mit ADC Liganden.

Durch den großen N-C-N-Winkel ($116\text{-}121^\circ$) können die chiralen Substituenten näher an das Metall platziert werden. Dies macht sie potentiell besser für eine enantioselektive Katalyse geeignet als die verbreiteten N-Heterocyclischen Carbene (NHC).

Einfache inter- oder intramolekulare Veresterungen waren in diesen PTS- oder TPGS-750-M-Nanoreaktoren nicht möglich. Desweiteren konnten weder inter- noch intramolekulare Aminierungen durch die Gold-Katalyse in Mizellaren Systemen realisiert werden. Für diese Reaktionen müssen neue Mizellbildner gefunden werden, denn wie bereits an vielen Stellen erwähnt, benötigen die verschiedenen Reaktionen auch die passenden Lösungsmittel bzw. Mizellbildner.

[74] S. Handa, L. M. Slaughter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2912-2915.

4.4 Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitsvorschriften**AAV 4.1: Li-Acetylid-Addition an Aldehyde oder Ketone**

In einem unter Argon ausgeheizten Rundkolben mit Magnetprüher wurde das terminale Alkin (1.0 Äq.) in trockenem THF (0.3 M) vorgelegt. Die Reaktionsmischung wurde auf -78 °C gebracht und für 10-15 min gerührt. Danach wurde langsam *n*-BuLi (1.0 Äq., 2.5 M in Hexan) zu getropft und die Lösung für 30-45 min. gerührt. Danach wurde der Aldehyd oder das Keton (1.0 Äq.) in trockenem THF (0.5 M) so zu getropft, dass die Temperatur bei ca. -78 °C blieb. Die Lösung wurde dann für 2 h gerührt, bei der sich die Temperatur erwärmen konnte. Die Reaktion wurde abgebrochen mit ges. NH₄Cl-Lsg und in einen Scheidetrichter überführt. Die Lösung wurde extrahiert mit EtOAc, gewaschen mit ges. NaCl-Lsg und Wasser. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ oder Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und aufgereinigt mittels Säulenchromatographie (*n*-Hexan/EtOAc oder Cyclohexan/EtOAc).

AAV 4.2: Entschützung von Silylethern

In einem unter Argon ausgeheizten Rundkolben mit Magnetprüher wurde der TBS geschützte Alkohol (1.0 Äq.) in trockenem THF (0.3 M) vorgelegt und für 10-15 min. gerührt. Dann wurde TBAF (2.0 Äq., 1 M in THF) hinzugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit EtOAc extrahiert und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH) aufgereinigt.

AAV 4.3: Cyclisierung zu Furanen und Pyrrolen

In einem 3 mL Gläschen mit Magnetprüher wurde das Diol oder Aminoalkohol in 2 Gew% TPGS-750-M/H₂O (0.5 M) ohne Schutzgasatmosphäre gelöst. Das Gläschen wurde, wenn nötig, in Aluminiumfolie eingewickelt und der Gold- und/oder Silberkatalysator hinzugegeben und bei RT sehr stark gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Et₃N beendet, um den Goldkatalysator zu deaktivieren. Die Lösung wurde mit EtOAc aufgenommen und durch Celite gefiltert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt

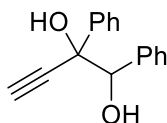
und das gewünschte Produkt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/ EtOAc) erhalten.

AAV 4.4: Cyclisierung zu Furanen und Spiroacetalen

Ein Mikrowellengefäß mit Magnetrührer wurde mit einer Bunsenbrenner Flamme ausgeheizt und unter Argon auf RT abgekühlt. In einer Glovebox wurde dann der entsprechende Gold- und/oder Silber-Katalysator hinzugefügt. Außerhalb der Glovebox wurde dann das Edukt hinzugegeben und durch eine Spritze die 2% TPGS-750-M-Lsg. (in entgastem HPLC-Wasser oder D₂O) hinzugegeben bis eine Konzentration von 0.5 M des Eduktes in der Tensid Lösung erreicht wurde. Die Reaktion wurde für 2 h bei RT heftig gerührt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, kam eine kleine Menge Et₃N hinzu, um den Gold-Katalysator zu deaktivieren. Die organischen Komponenten wurden mit EtOAc aufgenommen und über Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch (*n*-Hexan/ EtOAc) gereinigt.

Arbeitsvorschriften und analytische Daten

Darstellung von 1,2-Diphenylbut-3-in-1,2-diol (4.1)

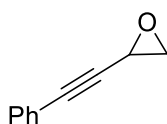


Bei 0 °C wurde zu Ethynylmagnesiumbromid (1.42 g, 11 mmol, 2.2 Äq.) in THF (0.5 M) tropfenweise *n*-BuLi (704 mg, 11 mmol, 2.2 Äq.) in Hexan (1.6 M) zugegeben. Nachdem für 30 min. bei dieser Temperatur gerührt wurde, wurde Benzoin (1.06 g, 5 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Über die nächsten 30 min. erwärmte sich die Reaktionsmischung auf RT. Nach der vollständigen Umsetzung der Carbonylverbindung wurde die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lsg. beendet. Die organischen Komponenten wurden mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc = 10/1) und ein weißer Feststoff erhalten (1.07 g, 90% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[59]

Bemerkung: n-BuLi ist für die Reaktion nicht erforderlich und wurde fälschlicherweise hinzugegeben. Es scheint die Reaktion aber auch nicht gestört zu haben.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.52 - 7.46 (m, 2 H), 7.37 - 7.25 (m, 6 H), 7.23 - 7.18 (m, 2 H), 4.95 (s, 1 H), 2.96 (s, 2 H), 2.79 (s, 1 H).

Darstellung von 2-(Phenylethynyl)oxiran (4.3)

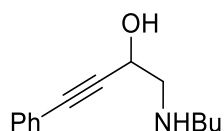


Zu einer Lösung von Phenylacetylen (7.44 g, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) in 50 mL Et₃N wurde CuI (138 mg, 0.72 mmol, 1 Mol-%), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (156 mg, 0.22 mmol, 0.3 Mol-%) und Vinylbromid (8.0 mL, ρ = 1.52 at 4 °C, 114 mmol, 1.6 Äq.) gegeben. Nachdem für 16 h bei 50 °C gerührt wurde, wurde die Mischung auf RT gekühlt und dann mit Et₂O filtriert.

Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde in CH_2Cl_2 (150 mL) aufgenommen und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurde *m*-CPBA (33 g, 134 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt. Nach 30 min wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und für weitere 12 h gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung in ein Becherglas, welches ges. NaHCO_3 -Lsg. (200 mL) und Eis (100 mL) enthielt, geschüttet und für 10 min. gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und gewaschen mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ -Lsg (50 mL) und ges. NaCl -Lsg. (100 mL). Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/EtOAc = 20/1) und ein braunes Öl (5.35 g, 51% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[60]

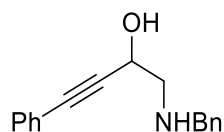
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 3.60 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H).

Darstellung von 1-(Butylamino)-4-phenylbut-3-in-2-ol (4.5)



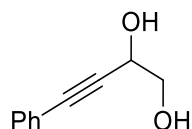
In einem 10 mL Schraubdeckelgläschen mit Magnetrührer wurden 2-(Phenylethynyl)oxiran (720 mg, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) und 2 mL Wasser ohne Schutzgasatmosphäre vorgelegt. Butan-1-amin (439 mg, 6.0 mmol, 1.2 Äq.) wurde in einer Portion hinzugegeben und bei RT sehr stark für 20 h gerührt. Nachdem die Reaktion beendet war wurden 3 mL Wasser hinzugegeben und die organischen Komponenten mit Et_2O extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Weitere Reinigung durch Säulenchromatographie brachte einen braunen Feststoff (401.2 mg, 37% Ausbeute) hervor. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[61]

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.50 - 7.23 (m, 5 H), 4.81 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 3.06 (d, $J = 5.9$ Hz, 3 H), 2.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.74 - 1.19 (m, 4 H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H).

Darstellung von 1-(Benzylamino)-4-phenylbut-3-in-2-ol (4.6)

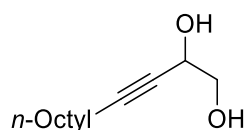
In einem 10 mL Schraubdeckelgläschen mit Magnetrührer wurden 2-(Phenylethynyl)oxiran (721 mg, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) und 2 mL Wasser ohne Schutzgasatmosphäre vorgelegt. Benzyl-1-amin (643 mg, 6.0 mmol, 1.2 Äq.) wurde in einer Portion hinzugegeben und bei RT sehr stark für 20 h gerührt. Nachdem die Reaktion beendet war wurden 3 mL Wasser hinzugegeben und die organischen Komponenten mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Weitere Reinigung durch Säulenchromatographie brachte einen braunen Feststoff (379.9 mg, 30% Ausbeute) hervor. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[61]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 - 7.26 (m, 10 H), 4.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 2.99 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 2.83 (s, 1 H).

Darstellung von 4-Phenylbut-3-in-1,2-diol (4.7)

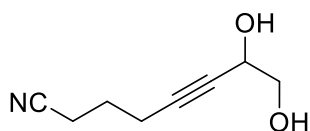
Der TBS geschützte Vorläufer wurde nach AAV 4.1 ausgehend von Acetylen (204 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) und 2-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)acetaldehyd (447 mg, 2.5 mmol, 1.25 Äq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde direkt für die TBS Entschützung verwendet (AAV 4.2). Säulenchromatographische Reinigung brachte einen weißen Feststoff hervor (209 mg, 65% Ausbeute über 2 Stufen). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[61]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.42 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 3H), 4.71-4.68 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.45 (s, 1H).

Darstellung von Dodec-3-in-1,2-diol (4.8)

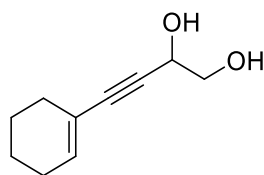
Der TBS geschützte Vorläufer wurde nach AAV 4.1 ausgehend von Dec-1-in (227 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) und 2-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)acetaldehyd (447 mg, 2.5 mmol, 1.25 Äq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde direkt für die TBS Entschützung verwendet (AAV 4.2). Säulenchromatographische Reinigung brachte einen weißen Feststoff hervor (318 mg, 80% Ausbeute über 2 Stufen). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[61]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.61 - 4.30 (m, 1 H), 3.83 - 3.51 (m, 2 H), 2.88 - 2.27 (m, 2 H), 2.21 (dt, $J = 7.1$ Hz, 1.5 Hz, 2 H), 1.56 - 1.44 (m, 2 H), 1.40 - 1.18 (m, 10 H), 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H).

Darstellung von 7,8-Dihydroxyoct-5-innitril (4.9)

Der TBS geschützte Vorläufer wurde nach AAV 4.1 ausgehend von Hex-5-innitril (149 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) und 2-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)acetaldehyd (279 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde direkt für die TBS Entschützung verwendet (AAV 4.2). Säulenchromatographische Reinigung brachte einen weißen Feststoff hervor (218 mg, 89% Ausbeute über 2 Stufen). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[61]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.49 - 4.38 (m, 1 H), 3.76 - 3.60 (m, 2 H), 3.03 - 2.55 (m, 2 H), 2.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 2.42 (dt, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 2 H), 1.88 (p, $J = 6.8$ Hz, 2 H).

Darstellung von 4-(Cyclohex-1-en-1-yl)but-3-in-1,2-diol (4.10)

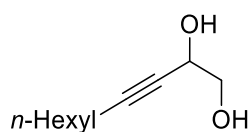
Der TBS geschützte Vorläufer wurde nach AAV 4.1 ausgehend von 2-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)acetaldehyd (871 mg, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) und Ethynylcyclohex-1-en (0.8 mL, 7.5 mmol, 1.5 Äq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde direkt für die TBS Entschützung verwendet (AAV 4.2). Säulenchromatographische Reinigung brachte ein gelbliches Öl hervor (624 mg, 76% Ausbeute über 2 Stufen).^[75]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.15 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.12 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 4H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 136.1, 119.7, 88.2, 83.7, 66.7, 63.7, 29.0, 25.6, 22.2, 21.4.

IR (Film): 3341, 2929, 2859, 2219, 1672, 1435, 1074, 1034 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*) [(*M*+*Na*)]⁺ berechnet für C₁₀H₁₄O₂Na 189.0888, gefunden 189.0891.

Darstellung von Dec-3-in-1,2-diol (4.11)

Der TBS geschützte Vorläufer wurde nach AAV 4.1 ausgehend von Oct-1-in (176 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) und 2-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)acetaldehyd (279 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde direkt für die TBS Entschützung verwendet (AAV 4.2). Säulenchromatographische Reinigung brachte einen weißen Feststoff hervor (240 mg, 88% Ausbeute über 2 Stufen).

[75] Die Verbindung wurde von Daniel J. Lippincott, Santa Barbara University of California hergestellt.

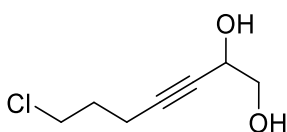
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.49 - 4.41 (m, 1 H), 3.76 - 3.60 (m, 2 H), 2.21 (dt, $J = 7.1$, 1.3 Hz, 2 H), 2.18 - 2.06 (m, 3 H), 1.51 (p, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.42 - 1.22 (m, 6 H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 87.6, 77.9, 67.1, 63.7, 31.5, 28.7, 28.7, 22.7, 18.9, 14.2.

IR (Film): 3332, 2928, 2232, 1459, 1078, 877, 498 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z) $[(M - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}$ 153.1274, gefunden 153.1270.

Darstellung von 7-Chlorohept-3-in-1,2-diol (4.12)



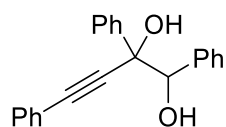
Der TBS geschützte Vorläufer wurde nach AAV 4.1 ausgehend von 5-Chloropent-1-in (164 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) und 2-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)acetaldehyd (279 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde direkt für die TBS Entschützung verwendet (AAV 4.2). Säulenchromatographische Reinigung brachte einen weißen Feststoff hervor (247 mg, 95% Ausbeute über 2 Stufen).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.50 - 4.39 (m, 1 H), 3.76 - 3.69 (m, 1 H), 3.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 2.85 - 2.47 (m, 2 H), 2.42 (dt, $J = 6.9$, 1.8 Hz, 2 H), 1.97 (p, $J = 6.6$ Hz, 2 H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 85.3, 79.0, 66.9, 63.6, 43.8, 31.3, 16.3.

IR (Film): 3329, 2959, 2233, 1635, 1435, 1289, 1135, 1077, 651, 495 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z) $[(M - \text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ClO}$ 145.0415, gefunden 145.0411.

Darstellung von 1,2,4-Triphenylbut-3-in-1,2-diol (4.13)

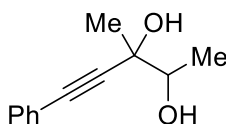
Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.1 ausgehend von Benzoin (212.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) und Phenylacetylen (0.22 mL, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung brachte einen weißen Feststoff hervor (282.9 mg, 90% Ausbeute).^[75]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 5H), 7.25 (m, 6H), 5.0 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.70 (s, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 140.1, 137.6, 131.8, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 127.5, 126.8, 126.7, 122.1, 89.5, 87.9, 81.1.

IR (Film): 3518, 3067, 3033, 2215, 1956 cm⁻¹.

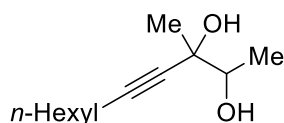
HRMS-ESI (*m/z*) [M + Na]⁺ berechnet für C₂₂H₁₈O₂Na 337.1204, gefunden 337.1213.

Darstellung von 3-Methyl-5-phenylpent-4-in-2,3-diol (4.14)

Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.1 ausgehend von Acetoin (444.6 mg, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) und Phenylacetylen (0.61 mL, 5.55 mmol, 1.1 Äq.) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung brachte ein gelbliches Öl hervor (575 mg, 61% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[75,76]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H).

[76] B. Gabriele, R. Mancuso, V. Maltese, L. Veltri, G. Salerno, *J. Org. Chem.* **2012**, *27*, 8657-8668.

Darstellung von 3-Methylundec-4-in-2,3-diol (4.15)

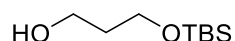
Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.1 ausgehend von Acetoin (328.2 mg, 3.7 mmol, 1.0 Äq.) und Oct-1-in (0.61 mL, 4.1 mmol, 1.1 Äq.) erhalten. Säulenchromatographische Reinigung brachte ein farbloses Öl hervor (369 mg, 50% Ausbeute).^[75]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.75 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 2.18 (t, J = 5.0 Hz, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 9H), 1.20 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 85.6, 82.2, 73.9, 71.2, 31.3, 28.5, 25.9, 23.5, 22.5, 18.6, 16.5, 14.0.

IR (Film): 3390, 2930, 2859, 1456, 1370, 1101, 1071, 927 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z) [M + Na]⁺ berechnet für C₂₂H₃₈O₂Na 337.1204, gefunden 337.1213.

Darstellung von 3-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)propan-1-ol (4.17)

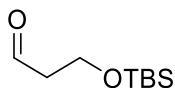
Imidazol (1.36 g, 20 mmol, 2.0 Äq.) und 1,3-Propandiol (718 μ L, 10 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 50 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann kam *t*-Butylchloridimethylsilan (1.43 g, 9.5 mmol, 0.95 Äq.) hinzu und die Reaktion wurde bei RT über Nacht gerührt. 20 mL HCl-Lsg. (1 M) kamen hinzu. Die Lösung wurde kurz gerührt, die organischen Phasen mit CH₂Cl₂ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloses Öl (860 mg, 48% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[77,78]

[77] A. B. Smith III, R. J. Fox, J. A. Vanecko, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099-3102.

[78] Die Verbindung wurde von Nicholas A. Isley, Santa Barbara University of California hergestellt.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.30 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.24 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.54 (s, 6H).

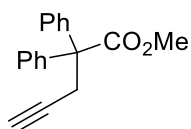
Darstellung von 3-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)propanal (4.18)



Oxalylchlorid (286 μL , 4.5 mmol, 1.5 Äq.) wurde in 15 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und auf -78 °C gekühlt. DMSO (682 μL , 9.6 mmol, 3.2 Äq.) wurde langsam zu getropft und für 30 min. gerührt. Dann wurde 3-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)propan-1-ol (571 mg, 3 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 15 mL abs. CH_2Cl_2 hinzugegeben und für 30 min. gerührt. Et_3N (2.1 mL, 15 mmol, 5.0 Äq.) wurde langsam zu getropft, die Lösung auf 0 °C erwärmt und für 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 20 mL 50% ges. NaHCO_3 -Lsg. beendet. Ungefähr die Hälfte des Lösungsmittels wurde im Vakuum entfernt und mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurde mit 1 M KHSO_4 -Lsg., ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloses Öl (389 mg, 69% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[77,78]

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 10.26 (s, 1H), 4.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.33 (s, 9H), 0.52 (s, 6H).

Darstellung von Methyl-2,2-diphenylpent-4-inoat (4.21)

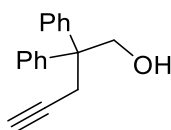


Diisopropylamin (1.48 mL, 11 mmol, 1.1 Äq.) wurde in 5 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann kam tropfenweise *n*-BuLi (4.69 mL, 10.5 mmol, 2.24 M in *n*-Hexan, 1.05 Äq.) hinzu. Die Lösung wurde für 10 min. gerührt und dann auf -78 °C gekühlt.

Methyldiphenylacetat (2.26 g, 10 mmol, 1.0 Äq.) in 15 mL abs. THF wurde zu getropft und danach für 1.5 h bei -78 °C gerührt. Danach kam Propargylbromid (1.17 mL, 10.5 mmol, 1.05 Äq.) hinzu und es wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. NH₄Cl-Lsg. abgebrochen, die organischen Komponenten mit EtOAc extrahiert, mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es wurde ein gelbliches Öl (2.35 g, 89% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[64, 71a, 78]

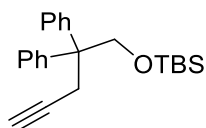
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.25 (m, 10H), 3.75 (s, 3H), 3.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.93 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H).

Darstellung von 2,2-Diphenylpent-4-in-1-ol (4.22A)



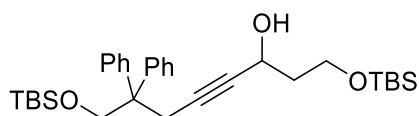
Lithiumaluminiumhydrid (351 mg, 9.25 mmol, 1.04 Äq.) wurde in 15 mL abs. Et₂O gelöst und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von Methyl-2,2-diphenylpent-4-inoat (2.35 g, 8.89 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL abs. THF wurde langsam hinzugegeben und auf RT erwärmt. Nachdem für 3 h gerührt wurde kamen 5 mL Silica hinzu. Dann kam langsam 1M NaOH hinzu bis der graue Feststoff weiß wurde. Es wurde über Celite filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloses Öl (1.66 g, 79% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[71a, 78]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.31 (m, 5H), 7.26-7.22 (m, 5H), 4.33 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 1.96 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H).

Darstellung von *t*-Butyl((2,2-diphenylpent-4-in-1-yl)oxy)dimethylsilan (4.22)

Imidazol (956 mg, 14.04 mmol, 2.0 Äq.) und 2,2-Diphenylpent-4-in-1-ol (1.66 g, 7.02 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 50 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Als nächstes kam *t*-Butylchloridimethylsilan (994 mg, 6.60 mmol, 0.94 Äq.) hinzu und es wurde bei RT über Nacht gerührt. Es kamen 20 mL einer 1 M HCl-Lsg. hinzu und es wurde kurz gerührt. Dann wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es wurde ein farbloses Öl (1.92 mg, 78% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[65, 71a, 78]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.26 (m, 10H), 4.29 (s, 2H), 3.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.97 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

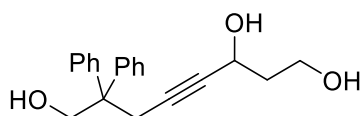
Darstellung von 2,2,3,3,14,14,15,15-Octamethyl-11,11-diphenyl-4,13-dioxa-3,14-disilanhexadec-8-in-7-ol (4.23A)

t-Butyl((2,2-diphenylpent-4-in-1-yl)oxy)dimethylsilan (701 mg, 2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 6 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei starkem Rühren wurde *n*-BuLi (0.9 mL, 2 mmol, 1.0 Äq., 2.2 M in *n*-Hexan) über 15 min. hinzu getropft und für 30 min. gerührt. Dann wurde auf -30 °C erwärmt und für weitere 30 min. gerührt. Nachdem erneut auf -78 °C gekühlt wurde kam 3-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)propanal (339 mg, 1.8 mmol, 0.9 Äq.) in 2 mL abs. THF hinzu und es wurde für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde innerhalb von 30 min. auf RT erwärmt. Die Lösung wurde in 10 mL Et₂O gelöst und die Reaktion mit 10 mL ges. NaHCO₃-Lsg abgebrochen. Es wurde mit Et₂O extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es wurde ein zähflüssiges, farbloses Öl (840 mg, 87%

Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[71a, 78]

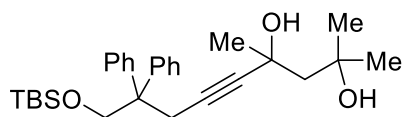
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.7.15 (m, 10H), 4.91 (br d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.97 (br d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.04 (s, 6H), -0.09 (s, 6H).

Darstellung von 7,7-Diphenyloct-4-in-1,3,8-triol (4.23)



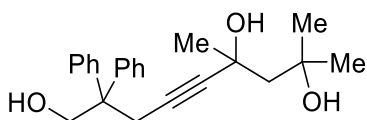
2,2,3,3,14,14,15,15-octamethyl-11,11-diphenyl-4,13-dioxa-3,14-disilahexadec-8-in-7-ol (840 mg, 1.56 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3,6 mL abs. THF gelöst und TBAF (15.6 mL, 15.6 mmol, 5.0 Äq., 1 M in THF) zu getropft. Die Lösung wurde bei RT über Nacht gerührt, die Reaktion mit 12 mL H₂O abgebrochen und mit 12 mL EtOAc aufgenommen. Es wurde mit EtOAc extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es wurde ein sehr viskoses, farbloses Öl (331 mg, 68% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[71a, 78]

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.30 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 6H), 4.47 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.92 (br s, 1H), 2.28 (br s, 1H), 1.88 (br s, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H).

Darstellung von 9-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,4-dimethyl-8,8-diphenylnon-5-in-2,4-diol (4.24A)

t-Butyl((2,2-diphenylpent-4-in-1-yl)oxy)dimethylsilan (405 mg, 1.3 mmol, 2.0 Äq.) wurde in 4 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei starkem Rühren kam *n*-BuLi (542 µL, 1.3 mmol, 2 Äq., 2.4 M in *n*-Hexan) über einen Zeitraum von 15 min. tropfenweise hinzu und es wurde für 1 h gerührt. Eine Lösung von 4-Hydroxyl-4-methyl-pentan-2-on (40.3 µL, 0.65 mmol, 1.0 Äq., $\rho = 0.94$ g/mL) in 1 mL abs. THF kam hinzu. Nachdem für 1.5 h bei -78 °C gerührt wurde, wurde über 1 h auf RT erwärmt und die organischen Phasen mit 10 mL Et₂O aufgenommen. Die Reaktion wurde mit 10 mL ges. NaHCO₃-Lsg. abgebrochen, mit Et₂O extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es wurde ein viskoses, farbloses Öl (82 mg, 27% Ausbeute) erhalten. Die Verbindung wurde nicht weiter charakterisiert und direkt für die nächste Stufe verwendet.^[78]

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.24 (m, 4H), 7.20-7.19 (m, 6H), 4.20 (dd, $J = 9.6, 13.2$ Hz, 2H), 9.90 (br s, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.58 (br s, 1H), 1.80 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.11 (s, 6H).

Darstellung von 6,8-Dimethyl-2,2-diphenylnon-4-in-1,6,8-triol (4.24)

9-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,4-dimethyl-8,8-diphenylnon-5-in-2,4-diol (82 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.5 mL abs. THF gelöst und TBAF (880 µL, 0.88 mmol, 5.0 Äq., 1 M in THF) hinzugegeben. Es wurde bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit 10 mL H₂O abgebrochen und die organischen Phasen mit 12 mL EtOAc aufgenommen. Es wurde mit EtOAc extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es wurde ein sehr viskoses, farbloses Öl (47 mg, 77% Ausbeute) erhalten.^[78]

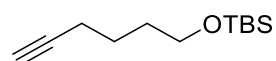
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.29 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 6H), 4.28 (s, 2H), 3.92 (br s, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.85 (br s, 1H), 1.80 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 14.5$, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 128.4, 128.2, 126.9, 87.9, 82.0, 72.1, 68.5, 67.3, 33.5, 32.5, 29.7, 27.8.

IR (Film): 3341, 3060, 2972, 2928, 1493, 1446, 1170, 1065, 894, 757, 698, 630 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z) [M + Na]⁺ berechnet für C₂₃H₂₈O₃Na 375.1936, gefunden 375.1944.

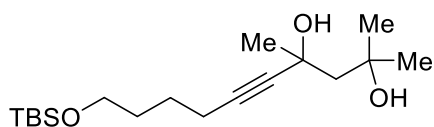
Darstellung von *t*-Butyl(hex-5-in-1-yloxy)dimethylsilan (4.25A)



Imidazol (135 g, 1.98 mmol, 1.3 Äq.) und 5-Hexin-1-ol (168 μ L, 149 mg, 1.52 mmol, 1.0 Äq., $\rho = 0.89$ g/mL) wurden in 6 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es kam *t*-Butylchloridimethylsilan (217 g, 1.44 mmol, 0.95 Äq.) hinzu und es wurde bei RT über Nacht gerührt. Als nächstes wurde die Lösung mit 10 mL *n*-Hexan aufgenommen und über Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es wurde ein gelbes Öl (213 mg, 70% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[66,78]

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.22 (dt, $J = 3.0, 7.2$ Hz, 2H), 1.95 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.70-1.56 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

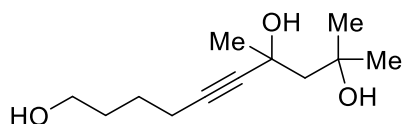
Darstellung von 10-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,4-dimethyldec-5-in-2,4-diol (4.25B)



t-Butyl(hex-5-in-1-yloxy)dimethylsilan (554 mg, 2.61 mmol, 2.0 Äq.) wurde in 10.5 mL abs. THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bei starkem Rühren kam *n*-BuLi (1.04 mL, 2.61 mmol, 2.0 Äq., 2.5 M in *n*-Hexan) über einen Zeitraum von 15 min. tropfenweise hinzu und es wurde für 1 h gerührt. Eine Lösung von 4-Hydroxyl-4-methyl-pentan-2-on (162 μL , 1.31 mmol, 1.0 Äq., $\rho = 0.94\text{ g/mL}$) in 2.5 mL abs. THF kam hinzu. Nachdem für 30min. bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde, wurde über 1 h auf RT erwärmt und die organischen Phasen mit 20 mL Et₂O aufgenommen. Die Reaktion wurde mit 20 mL ges. NaHCO₃-Lsg. abgebrochen, mit Et₂O extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es wurde ein viskoses, farbloses Öl (139 mg, 34% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[71a, 78]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.12 (semi-br s, 1H), 3.73 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 3.60 (t, $J = 5.5\text{ Hz}$, 2H), 3.30 (semi-br s, 1H), 2.20 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.88 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.90 (d, $J = 14.5\text{ Hz}$, 1H), 1.84 (d, $J = 15.0\text{ Hz}$, 1H), 1.60-1.52 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.28 (s, 6H).

Darstellung von 7,9-Dimethyldec-5-yne-1,7,9-triol (4.25)

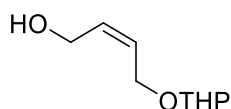


10-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,4-dimethyldec-5-in-2,4-diol (20 mg, 0.06 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.1 mL abs. THF gelöst und TBAF (318 μL , 0.32 mmol, 5.0 Äq., 1 M in THF) hinzugegeben. Es wurde bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit 10 mL H₂O abgebrochen und die organischen Phasen mit 12 mL EtOAc aufgenommen. Es wurde mit EtOAc extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es wurde ein sehr viskoses, farbloses Öl

(10 mg, 73% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[71a, 78]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.00 (br s, 1H), 3.68 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.08 (br s, 1H), 2.26 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.93 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.70-1.507 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

Darstellung von (Z)-4-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)but-2-en-1-ol (4.27)

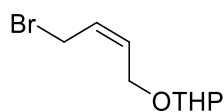


(Z)-But-2-en-1,4-diol (2.64 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (2.52 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 60 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und SnCl₂ · 2 H₂O (67.7 mg, 0.3 mmol, 10 Mol-%) hinzugegeben. Es wurde bei RT über Nacht gerührt und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als ein farbloses Öl (3.93 g, 76% Ausbeute) hervor. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[79]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.02 - 5.55 (m, 2 H), 4.73 - 4.55 (m, 1 H), 4.34 - 4.05 (m, 4 H), 3.86 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 3.59 - 3.44 (m, 1 H), 2.58 - 2.32 (m, 1 H), 1.91 - 1.41 (m, 6 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 133.1, 131.4, 129.6, 128.6, 97.9, 62.8, 58.6, 30.8, 25.9, 19.5.

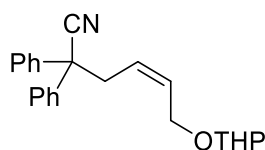
[79] K. J. Davis, U. T. Bhalerao, B.V. Rao, *Syn. Comm.* **1999**, 29, 1679-1686.

Darstellung von (Z)-2-((4-Bromobut-2-en-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (4.28)

(Z)-4-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)but-2-en-1-ol (1.00 g, 5.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur kamen zur gleichen Zeit über 30 min. Phosphortribromid (0.93 mL, 9.9 mmol, 1.7 Äq.) und Wasser (0.63 g, 34.8 mmol, 6.0 Äq.) hinzu. Das entstehende HBr-Gas wurde mit Waschflaschen (NaHCO₃) aufgenommen. Es wurde bei 0 °C für 3 h gerührt und auf 25 g Eis gegossen und mit ges. NaHCO₃-Lsg neutralisiert. Es wurde mit ges. NaCl-Lsg gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt. Das gewünschte Produkt wurde als ein braunes Öl (1,05 g, 77% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[68]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.96 - 5.84 (m, 1 H), 5.81 - 5.68 (m, 1 H), 4.70 - 4.56 (m, 1 H), 4.41 - 4.12 (m, 2 H), 4.10 - 3.99 (m, 2 H), 3.93 - 3.82 (m, 1 H), 3.60 - 3.49 (m, 1 H), 1.94 - 1.68 (m, 2 H), 1.67 - 1.46 (m, 4 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 131.6, 128.6, 99.0, 62.5, 31.0, 27.3, 25.9, 19.8.

Darstellung von (Z)-2,2-Diphenyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-4-enitril (4.30)

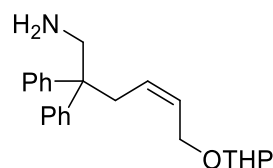
Bei 0 °C wurde eine Lösung von Diphenylacetonitril (455 mg, 2.34 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL abs. THF zu einer Lösung aus NaH (93 mg, 2.34 mmol, 1.0 Äq.) in 3 mL abs. THF getropft und bei dieser Temperatur für 1 h gerührt. Nachdem auf -78 °C gekühlt wurde, kam eine Lösung von (Z)-2-((4-Bromobut-2-en-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (1.0 g, 4.68 mmol, 2.0 Äq.) in 2 mL abs. THF tropfenweise hinzu und die entstehende Suspension wurde über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde mit Wasser abgebrochen, mit Et₂O extrahiert, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt und säulenchromatographisch gereinigt. Das gewünschte Produkt wurde als ein farbloses Öl (699 mg, 86% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[69]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 - 7.28 (m, 10 H), 5.83 - 5.69 (m, 1 H), 5.65 - 5.49 (m, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.24 - 4.15 (m, 1 H), 4.06 - 3.95 (m, 1 H), 3.91 - 3.78 (m, 1 H), 3.59 - 3.45 (m, 1 H), 3.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.91 - 1.76 (m, 1 H), 1.76 - 1.66 (m, 1 H), 1.65 - 1.46 (m, 4 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 140.1, 131.4, 129.4, 128.5, 127.6, 126.4, 122.5, 98.4, 98.4, 62.9, 38.4, 31.2, 25.9, 19.8.

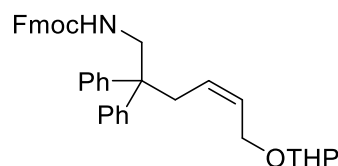
Darstellung von (Z)-2,2-Diphenyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-4-en-1-amin (4.31)



Bei 0 °C wurde eine Lösung von (Z)-2,2-Diphenyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-4-ennitril (533 mg, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) in 7 mL abs. Et₂O zu einer Lösung aus LiAlH₄ (114 mg, 3.0 mmol, 2.0 Äq.) in 7 mL abs. Et₂O getropft und bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Nachdem auf 0 °C gekühlt wurde, kam nacheinander 0.2 mL Wasser, 0.2 mL NaOH (15%) und 0.2 mL Wasser hinzu. Die weiße Suspension wurde über Celite gefiltert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt. Das gewünschte Produkt wurde als ein gelbliches Öl (464 mg, 88% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[69]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 - 7.07 (m, 10 H), 5.67 - 5.53 (m, 1 H), 5.29 - 5.16 (m, 1 H), 4.68 - 4.53 (m, 1 H), 4.24 - 4.12 (m, 1 H), 4.07 - 3.96 (m, 1 H), 3.92 - 3.79 (m, 1 H), 3.77 - 3.62 (m, 1 H), 3.59 - 3.42 (m, 2 H), 3.35 (s, 2 H), 3.07 - 2.91 (m, 2 H), 1.92 - 1.46 (m, 6 H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 129.4, 128.7, 126.8, 98.6, 63.5, 62.7, 35.0, 31.1, 26.1, 20.0.

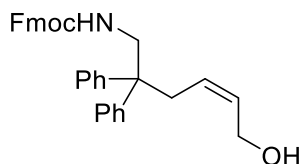
Darstellung von (9H-Fluoren-9-yl)methyl-(Z)-(2,2-diphenyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-4-en-1-yl)carbammat (4.32)

(Z)-2,2-Diphenyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-4-en-1-amin (450 mg, 1.28 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 6 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur kamen Et₃N (0.45 mL, 3.21 mmol, 2.5 Äq.) und Fluorenylmethoxycarbonylchlorid (401 mg, 1.55 mmol, 1.2 Äq.) hinzu. Es wurde für 3 h bei 0 °C gerührt und die Reaktion mit 8 mL Wasser abgebrochen. Es wurde mit EtOAc extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt. Das gewünschte Produkt wurde als ein gelbliches Öl (543 mg, 74% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[69]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.41 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.36 - 7.10 (m, 12 H), 5.67 - 5.52 (m, 1 H), 5.48 - 5.34 (m, 1 H), 4.81 - 4.70 (m, 1 H), 4.57 - 4.48 (m, 1 H), 4.34 - 4.26 (m, 2 H), 4.19 - 4.11 (m, 1 H), 4.10 - 3.99 (m, 1 H), 3.96 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.85 - 3.76 (m, 1 H), 3.55 - 3.38 (m, 1 H), 3.02 - 2.88 (m, 2 H), 1.87 - 1.47 (m, 6 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 156.5, 145.6, 144.0, 141.3, 129.2, 128.5, 127.8, 127.2, 126.7, 125.3, 120.2, 98.2, 67.0, 62.5, 50.8, 47.6, 35.4, 30.7, 25.3, 19.4.

Darstellung von (9H-Fluoren-9-yl)methyl-(Z)-(6-hydroxy-2,2-diphenylhex-4-en-1-yl)carbamat (4.35)

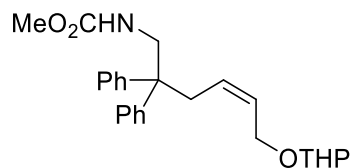


(9H-Fluoren-9-yl)methyl-(Z)-(2,2-diphenyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-4-en-1-yl)carbamate (734 mg, 1.28 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 7 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur kam *p*-TsOH (20 mg, 0.06 mmol, 5 Mol-%) hinzu und es wurde für 1.5 h bei RT. Es kamen 3.4 mL wässrige NaHCO₃-Lsg. (18.7 mM) und 7 mL CH₂Cl₂ hinzu und die Phasen wurden getrennt. Es wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt. Das gewünschte Produkt wurde als weißer Feststoff (382 mg, 61% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[69]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 7.38 - 7.23 (m, 8 H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 4 H), 5.72 - 5.58 (m, 1 H), 5.30 - 5.14 (m, 1 H), 4.44 - 4.35 (m, 3 H), 4.25 - 4.17 (m, 1 H), 3.94 (dd, *J* = 6.4, 17.9 Hz, 4 H), 2.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 1.87 (br. s., 2 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 145.6, 144.1, 141.5, 132.3, 128.7, 128.2, 127.9, 127.3, 126.8, 125.2, 120.2, 67.1, 60.9, 58.4, 51.0, 47.1, 34.1, 21.4, 14.3.

Darstellung von Methyl-(Z)-(2,2-diphenyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-4-en-1-yl)carbammat (4.33)

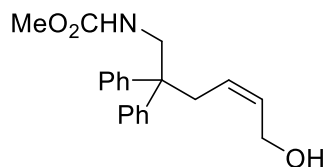


(Z)-2,2-Diphenyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-4-en-1-amin (587 mg, 1.67 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 6 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur kamen Et₃N (0.58 mL, 4.17 mmol, 2.5 Äq.) und Chlorameisensäuremethylester (189 mg, 2.0 mmol, 1.2 Äq.) hinzu. Es wurde für 3 h bei 0 °C gerührt und die Reaktion mit 8 mL Wasser abgebrochen. Es wurde mit EtOAc extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt. Das gewünschte Produkt wurde als ein gelbliches Öl (438 mg, 64% Ausbeute) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 - 7.10 (m, 10 H), 5.63 - 5.52 (m, 1 H), 5.42 - 5.29 (m, 1 H), 4.63 - 4.45 (m, 2 H), 4.07 - 3.77 (m, 4 H), 3.68 - 3.45 (m, 4 H), 2.99 - 2.83 (m, 2 H), 1.90 - 1.75 (m, 1 H), 1.75 - 1.64 (m, 1 H), 1.63 - 1.44 (m, 4 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 157.1, 145.3, 129.3, 128.2, 126.6, 97.8, 62.8, 62.3, 60.6, 52.2, 50.5, 47.8, 34.9, 30.6, 25.6, 21.4, 19.5, 14.5.

Darstellung von Methyl-(Z)-(6-hydroxy-2,2-diphenylhex-4-en-1-yl)carbammat (4.36)



Methyl-(Z)-(2,2-diphenyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-4-en-1-yl)carbammat (438 mg, 1.06 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 7 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur kam *p*-TsOH (20 mg, 0.06 mmol, 5 Mol-%) hinzu und es wurde für 1.5 h bei RT. Es kamen 3.4 mL wässrige NaHCO₃-Lsg. (18.7 mM) und 7 mL CH₂Cl₂ hinzu und die Phasen wurden getrennt. Es wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und

säulenchromatographisch gereinigt. Das gewünschte Produkt wurde als weißer Feststoff (275 mg, 79% Ausbeute) erhalten.

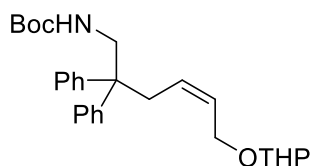
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 - 7.30 (m, 4 H), 7.30 - 7.22 (m, 2 H), 7.22 - 7.14 (m, 4 H), 5.74 - 5.62 (m, 1 H), 5.25 - 5.12 (m, 1 H), 4.31 (br. s., 1 H), 4.04 - 3.90 (m, 4 H), 3.65 (s, 3 H), 2.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.21 - 2.09 (m, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 157.9, 145.5, 132.4, 128.8, 128.0, 126.9, 60.6, 58.4, 52.8, 50.6, 47.3, 33.8, 21.2, 14.4.

IR (Film): 3382, 3023, 1711, 1521, 1246, 701 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NNa}$ 348.1570, gefunden 348.1574.

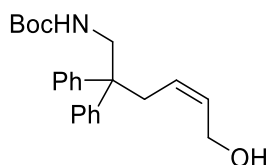
Darstellung von *t*-Butyl-(*Z*)-(2,2-diphenyl-6-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)hex-4-en-1-yl) carbamat (4.34)



(*Z*)-2,2-Diphenyl-6-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)hex-4-en-1-amin (587 mg, 1.67 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 6 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur kamen Et_3N (0.58 mL, 4.17 mmol, 2.5 Äq.) und Di-*t*-butyldicarbonat (437 mg, 2.0 mmol, 1.2 Äq.) hinzu. Es wurde für 3 h bei 0 °C gerührt und die Reaktion mit 8 mL Wasser abgebrochen. Es wurde mit EtOAc extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt. Das gewünschte Produkt wurde als ein gelbliches Öl (468 mg, 62% Ausbeute) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 - 7.14 (m, 10 H), 5.66 - 5.53 (m, 1 H), 5.41 - 5.27 (m, 1 H), 4.61 - 4.53 (m, 1 H), 4.45 - 4.35 (m, 1 H), 4.10 - 4.02 (m, 1 H), 3.99 - 3.79 (m, 4 H), 3.60 - 3.46 (m, 1 H), 3.04 - 2.84 (m, 2 H), 1.90 - 1.76 (m, 1 H), 1.76 - 1.65 (m, 1 H), 1.63 - 1.48 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 155.9, 145.9, 129.1, 128.8, 128.3, 126.6, 97.9, 62.7, 62.4, 60.6, 50.6, 47.3, 35.1, 30.8, 28.5, 25.6, 19.7.

Darstellung von *t*-Butyl-(*Z*)-(6-hydroxy-2,2-diphenylhex-4-en-1-yl)carbamat (4.37)

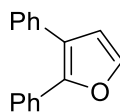
t-Butyl-(*Z*)-(2,2-diphenyl-6-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)hex-4-en-1-yl)carbamate (468 mg, 1.04 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 7 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur kam *p*-TsOH (17 mg, 0.05 mmol, 5 Mol-%) hinzu und es wurde für 1.5 h bei RT. Es kamen 3.4 mL wässrige NaHCO₃-Lsg. (18.7 mM) und 7 mL CH₂Cl₂ hinzu und die Phasen wurden getrennt. Es wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt. Das gewünschte Produkt wurde als weißer Feststoff (287 mg, 75% Ausbeute) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 - 7.28 (m, 4 H), 7.28 - 7.21 (m, 2 H), 7.20 - 7.14 (m, 4 H), 5.74 - 5.60 (m, 1 H), 5.21 - 5.07 (m, 1 H), 3.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.38 - 2.10 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 156.9, 145.6, 132.5, 128.6, 128.1, 126.7, 80.1, 60.5, 58.2, 50.6, 46.8, 33.8, 28.6.

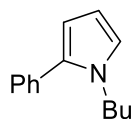
IR (Film): 3398, 2977, 1698, 1501, 1163, 730, 698 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*) [M + H]⁺ berechnet für C₂₃H₃₀O₃N 368.2220, gefunden 368.2227.

Darstellung von 2,3-Diphenylfuran (4.38)

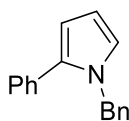
Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.3 ausgehend von 1,2-Diphenylbut-3-in-1,2-diol (0.2 mmol, AuBr₃ (5 Mol-%), AgOTf (5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (40.5 mg, 92% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[59]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.52 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.46 - 7.41 (m, 2 H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.34 - 7.24 (m, 4 H), 6.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H).

Darstellung von 1-Butyl-2-phenyl-1H-pyrrol (4.39)

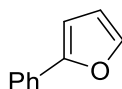
Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.3 ausgehend von 1-(Butylamino)-4-phenylbut-3-in-2-ol (0.2 mmol, AuBr₃ (5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (36.3 mg, 91% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[61]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.26 (m, 5H), 6.70 (dd, *J* = 2.6, 1.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 3.4, 2.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.28-1.15 (m, 2H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Darstellung von 1-Benzyl-2-phenyl-1H-pyrrol (4.40)

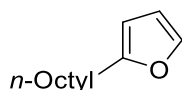
Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.3 ausgehend von 1-(Benzylamino)-4-phenylbut-3-in-2-ol (0.125 mmol, AuBr₃ (5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (27.1 mg, 93% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[61]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 - 7.21 (m, 8 H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.33 (d, J = 2.3 Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H).

Darstellung von 2-Phenylfuran (4.41)

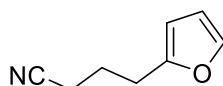
Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.3 ausgehend von 4-Phenylbut-3-in-1,2-diol (0.125 mmol, AuBr₃ (5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (16.6 mg, 92% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[61]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.32 - 7.24 (m, 1 H), 6.68 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.53 - 6.46 (m, 1 H).

Darstellung von 2-Octylfuran (4.42)

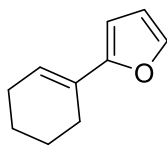
Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.3 ausgehend von Dodec-3-in-1,2-diol (0.125 mmol, AuBr₃ (5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (16.6 mg, 92% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[61]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (m, 1 H), 6.28 (m, 1 H), 5.98 (m, 1 H), 2.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.70 - 1.54 (m, 2 H), 1.40 - 1.18 (m, 10 H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H).

Darstellung von 4-(Furan-2-yl)butannitril (4.43)

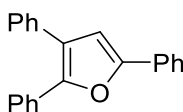
Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.3 ausgehend von 7,8-Dihydroxyoct-5-innitril (0.25 mmol, AuBr₃ (5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (28.0 mg, 83% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[61]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 6.30 (dd, $J = 3.0, 1.9$ Hz, 1 H), 6.08 (dd, $J = 3.1, 0.5$ Hz, 1 H), 2.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.02 (p, $J = 7.2$ Hz, 2 H).

Darstellung von 2-(Cyclohex-1-en-1-yl)furan (4.44)

Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.4 ausgehend von 4-Hexenylbut-3-in-1,2-diol (0.2 mmol, (AuBr₃ (2.5 Mol-%), AgOTf (2.5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (24.6 mg, 83% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[75, 80]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

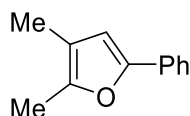
Darstellung von 2,3,5-Triphenylfuran (4.45)

Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.4 ausgehend von 1,2,4-Triphenyl-but-3-in-1,2-diol (0.2 mmol, (AuBr₃ (2.5 Mol-%), AgOTf (2.5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (56.3 mg, 95% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[75, 81]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 6H), 6.82 (s, 1H).

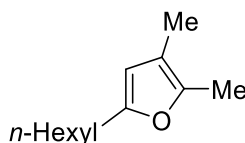
[80] H. C. Brown, A. K. Gupta, J. V. N. V. Prasad, *Bulletin of the Chem. Soc. Jap.* **1988**, *61*, 93-100.

[81] S. R. Mothe, S. J. L. Lauw, P. Kothandaraman, P. W. H. Chan, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6937-6947.

Darstellung von 2,3-Dimethyl-5-phenylfuran (4.46)

Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.4 ausgehend von 1,2-Dimethyl-4-phenylbut-3-in-1,2-diol (0.2 mmol, (AuBr₃ (2.5 Mol-%), AgOTf (2.5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (29.3 mg, 85% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[75, 82]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (m, 2H) 7.34 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

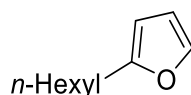
Darstellung von 5-Hexyl-2,3-dimethylfuran (4.47)

Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.4 ausgehend von 1,2-Dimethyl-dec-3-in-1,2-diol (0.2 mmol, (AuBr₃ (2.5 Mol-%), AgOTf (2.5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (30.6 mg, 85% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[75, 83]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.73 (s, 1H), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.22-1.37 (m, 8H), 0.85 (m, 3H).

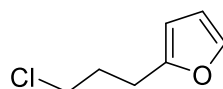
[82] B. Join, T. Yamamoto, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3644-3647.

[83] Y. Wakabayashi, Y. Fukuda, H. Shiragami, K. Utimoto, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3655-3661.

Darstellung von 2-Hexylfuran (4.48)

Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.3 ausgehend von Dec-3-in-1,2-diol (0.25 mmol, AuBr₃ (5 Mol-%), NaCl (2M)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (33.9 mg, 89% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[84]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 6.28 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1 H), 5.97 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1 H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.71 - 1.55 (m, 3 H), 1.42 - 1.22 (m, 8 H), 0.90 (t, J = 6.7 Hz, 3 H).

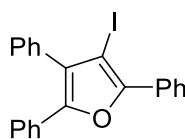
Darstellung von 2-(3-Chloropropyl)furan (4.49)

Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.3 ausgehend von 7-Chlorohept-3-in-1,2-diol (0.25 mmol, AuBr₃ (5 Mol-%), NaCl (2M)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (31.1 mg, 86% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[85]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1 H), 6.29 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1 H), 6.04 (dd, J = 3.1, 0.7 Hz, 1 H), 3.57 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.12 (p, J = 6.8 Hz, 2 H).

[84] J.-H. Sheu, C.-F. Yen, H.-C. Huang, Y.-L. V. Hong, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5126-5128.

[85] C. Rogers, B. A. Keay, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2929-2947.

Darstellung von 3-Iodo-2,4,5-triphenylfuran (4.50)

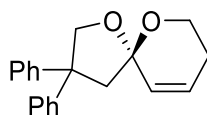
Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 4.4 ausgehend von 1,2,4-Triphenyl-but-3-in-1,2-diol (0.2 mmol, (AuBr₃ (2.5 Mol-%), AgOTf (2.5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (78.5 mg, 93% Ausbeute) hervor. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[75]

¹H NMR (500 MHz, *d*6-Aceton): δ 8.14 (m, 2H), 7.48 (m, 7H), 7.39 (m, 3H), 7.26 (3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 148.5, 134.0, 130.6, 130.3, 130.1, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 126.5, 71.2.

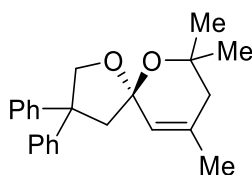
IR (Film): 3058, 1600, 1488, 1446, 1070, 756, 694 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*) [(M⁺)]⁺ berechnet für C₂₂H₁₅IO 422.0170, gefunden 422.0171.

Darstellung von (*S/R*)-3,3-Diphenyl-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-9-ene (4.51)

Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 3E ausgehend von 7,7-Diphenyloct-4-in-1,3,8-triol (0.2 mmol, AuBr₃ (5 Mol-%), AgOTf (5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (52.0 mg, 89% Ausbeute) hervor. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[71a]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39 - 7.15 (m, 10 H), 5.89 (dd, *J* = 9.9, 5.4 Hz, 1 H), 5.30 (dd, *J* = 9.9, 1.1 Hz, 1 H), 4.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.02 (dt, *J* = 11.7, 3.4 Hz, 1 H), 3.80 (dd, *J* = 11.3, 5.9 Hz, 1 H), 2.98 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 2.73 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 2.28 (dddd, *J* = 15.7, 11.9, 6.1, 3.4 Hz, 1 H), 1.86 (dt, *J* = 17.9, 4.3 Hz, 1 H).

Darstellung von (R/S)-7,7,9-Trimethyl-3,3-diphenyl-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-9-en (4.52)

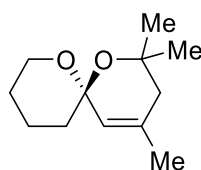
Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 3E ausgehend von 7,9-dimethyldec-5-yn-1,7,9-triol (0.156 mmol, [t-Bu₂(o-biphenyl)]PAuCl (5 Mol-%), AgOTf (5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (24.0 mg, 46% Ausbeute) hervor.^[78]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.33 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 4H), 5.07 (s, 1H), 4.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 147.6, 146.1, 133.7, 128.5, 128.4, 127.7, 127.3, 126.3, 126.1, 122.8, 105.0, 75.5, 71.8, 56.0, 53.8, 40.9, 30.9, 27.0, 23.2.

IR (Film): 3064, 2923, 2852, 1683, 1448, 1378, 1166, 1038, 865, 731, 699, 592 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z) [M + Na]⁺ berechnet für C₂₃H₂₆O₂Na 357.1830, gefunden 357.1838.

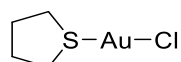
Darstellung von (R/S)-2,2,4-Trimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-4-en (4.53)

Die beschriebene Verbindung wurde nach AAV 3E ausgehend von 7,9-Dimethyldec-5-in-1,7,9-triol (0.19 mmol, (Ph₃PAuCl (5 Mol-%), AgOTf (5 Mol-%)) erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie brachte das gewünschte Produkt als farbloses Öl (24.0 mg, 64% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[71a, 78]

Bemerkung: Bei Erwärmung wurde eine Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet.

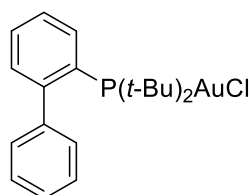
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 5.37 (s, 1H), 3.96 (dt, $J = 3.0, 12.6$ Hz, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 1.62-1.48 (m, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

Darstellung von Tetrahydrothiophengoldchlorid (4.55)



Zu einer HAuCl_4 -Lsg. (59.4 mL, 0.75 mmol, 1.0 Äq., $\rho = 2.89$ g/mL, 0.5 % w/v) kamen 3.5 mL EtOH und 1 mL H_2O . Die gelbe Lösung wurde kurz gerührt und dann über 15 min. tropfenweise Tetrahydrothiophen (139 mL, 1.58 mmol, 2.1 Äq., $\rho = 0.999$ g/mL) zu getropft. Dabei wurde die Lösung erst trüb und dann milchig weiß. Nach 20 min. des Rührens bei RT wurde die Lösung über einen Büchner Trichter gefiltert und für einige Stunden auf dem Filterpapier im Vakuum getrocknet. Es wurde ein weißlicher Feststoff (186 mg, 77% Ausbeute) erhalten.^[78, 86]

Darstellung von ([1,1'-Biphenyl]-2-yl-di-*t*-butylchlorphosphanyl)gold (B)



Tetrahydrothiophengoldchlorid (50 mg, 0.156 mmol, 0.95 Äq.) und [1,1'-Biphenyl]-2-yl-di-*t*-butylphosphan (49 mg, 0.164 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 0.8 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und bei RT über Nacht gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurde ein weißer Feststoff (62 mg, 72% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[78, 87]

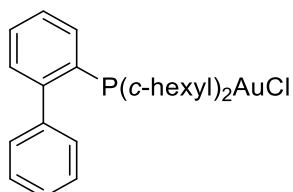
[86] A. S. K. Hashmi, I. Braun, M. Rudolph, F. Rominger, *Organometallics* **2012**, *31*, 644-661.

[87] P. Mauleón, R. M. Zeldin, A. Z. González, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348-6349.

Experimenteller Teil

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (dt, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (dt, $J = 7.5$ Hz, 19 Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 15.5$ Hz, 18H).

Darstellung von ([1,1'-Biphenyl]-2-yl-di-*c*-hexylchlorphosphanyl)gold (C)



Tetrahydrothiophengoldchlorid (33.5 mg, 0.105 mmol, 0.95 Äq.) und [1,1'-biphenyl]-2-yl-di-cyclohexylphosphan (38.5 mg, 0.101 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 0.8 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und bei RT über Nacht gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurde ein weißer Feststoff (28 mg, 46% Ausbeute) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[78,87]

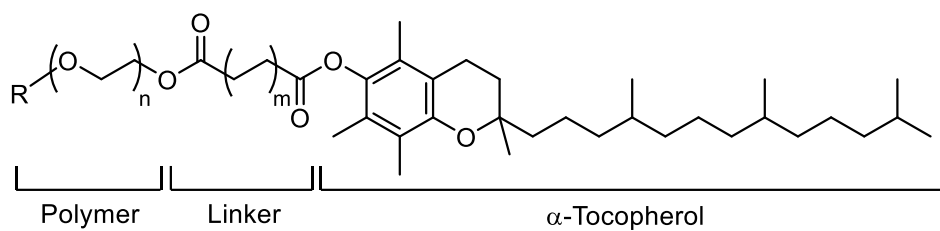
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.02-7.90 (m, 4H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.63(d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.52-2.12 (m, 6H), 2.04-1.64 (m, 11H), 1.35-1.30 (m, 3H).

Kapitel 5 - Zusammenfassung

Gold-Katalyse in mizellaren Systemen

Die Gold-Katalyse in mizellaren Systemen bietet unter Berücksichtigung nachhaltiger Prinzipien viele präparative Möglichkeiten. Zum Einsatz kommen dabei die Amphiphile PTS (Polyoxyethanyl- α -tocopherylsebacat) und TPGS-750-M (D- α -Tocopherol-polyethylen-glycol-750-succinat-monomethylether). Die Unterschiede sind auf den ersten Blick nur sehr gering, haben aber unterschiedliche chemische und physikalische Eigenschaften zur Folge (Tabelle 5.1).

Tabelle. 5.1. Zusammenfassung der wesentlichen Unterschiede von PTS und TPGS-750-M.

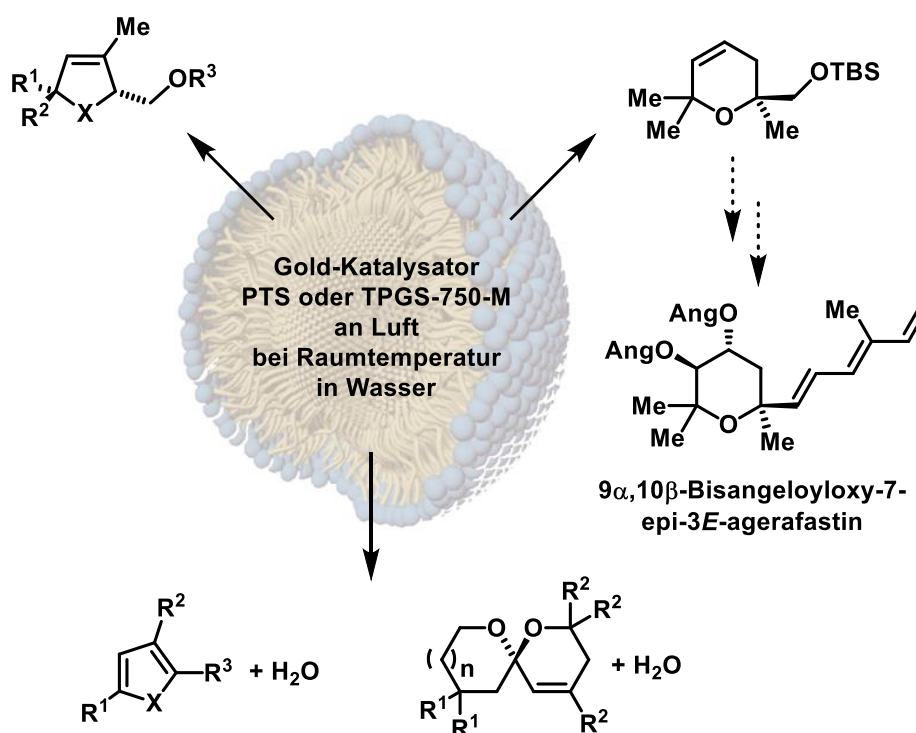


Unterschiede	PTS	TPGS-750-M
Polymer	PEG-600 (n = 13, R = H)	monomethyliertes PEG-750 (n = 16, R = Me)
Linker	Sebacinsäure (m = 4)	Bernsteinsäure (m = 1)
Aggregatzustand bei RT	flüssig	fest
durchschnittlicher Mizelldurchmesser in wässriger Lösung ^{a)}	ca. 24 nm	ca. 53 nm
Form der Mizellen in wässriger Lösung ^{b)}	kugel- und schlauchförmig	vorwiegend schlauchförmig

a) Mit Hilfe von DLS bestimmt. b) Mit Hilfe von Cryo-TEM bestimmt.

In der organischen Synthese hat die Wahl des Lösungsmittels häufig einen großen Einfluss auf den Verlauf von Reaktionen. Auch die Wahl des richtigen Mizellbildners kann für den Erfolg von Reaktionen von entscheidender Bedeutung sein.

In Kapitel 2 konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der weiterentwickelten Gold-Katalyse in mizellaren Systemen α -funktionalisierte Hydroxy- und geschützte Aminoallene zu den entsprechenden 2,5-Dihydrofuranen und 3-Pyrrolinen cyclisiert werden können. Bei Studien zur Totalsynthese von $9\alpha,10\beta$ -Bisangeloyloxy-7-*epi*-3*E*-agerafastin konnte die Gold-Katalyse in mizellaren Systemen bei einem Schlüsselschritt angewendet werden (Kapitel 3). Die Ergebnisse von Kapitel 4 zeigen, dass mit der Gold-Katalyse in mizellaren Systemen auch neue Aufgaben gelöst werden können. Dabei konnten Diole, Aminoalkohole und Triole in Wasser unter Wasserabspaltung zu den entsprechenden Heterocyclen umgewandelt werden (Schema 5.1).



Schema 5.1. Weiterentwicklung, Anwendung und neue Aufgaben der Gold-Katalyse in mizellaren Systemen.

Weiterentwicklung

Aufbauend auf den Arbeiten der vorangegangenen Diplomarbeit konnte die Gold-Katalyse in mizellaren System weiterentwickelt werden.

Durch Zugabe von Kochsalz konnte die Reaktionszeit erheblich verkürzt werden. Es konnte mit Hilfe von DLS Messungen gezeigt werden, dass der Grund dafür in einer Vergrößerung der Mizellen liegt.

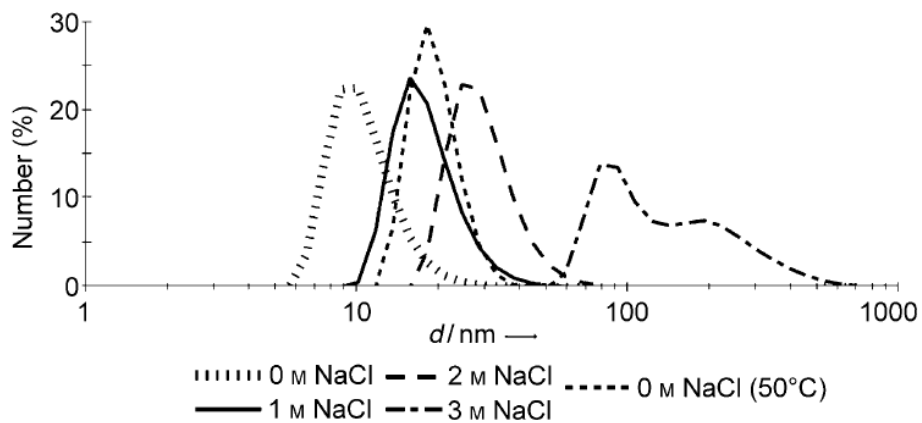
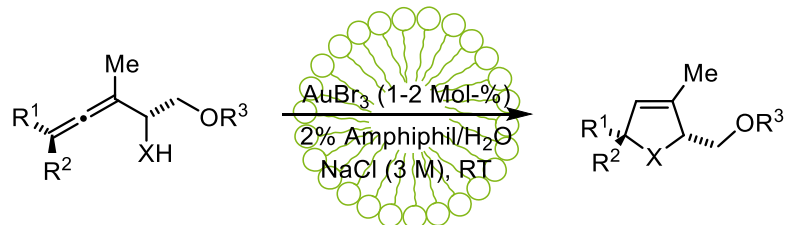


Abbildung 5.1. Der Effekt von Salzkonzentrationen auf den durchschnittlichen Durchmesser von PTS-Mizellen.

Dies ermöglichte eine Verringerung der Katalysatorbeladung bei gleichbleibenden Ausbeuten und Reaktionszeiten. Viele α -funktionalisierte Allene konnte mit dieser weiterentwickelten Methode in guten Ausbeuten und kurzen Reaktionszeiten in die entsprechenden Heterocyclen umgewandelt werden (Schema 5.2).

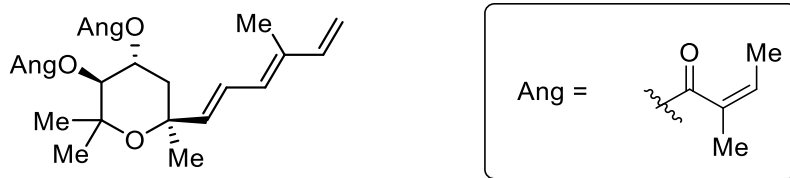


Schema 5.2. Weiterentwicklung der Gold-Katalyse in mizellaren Systemen.

Zusätzlich war es möglich, sowohl den Katalysator als auch das Reaktionsmedium wiederzuverwenden. Dabei wurden nur kleinste Mengen der ursprünglichen Katalysatorbeladung herausgespült.

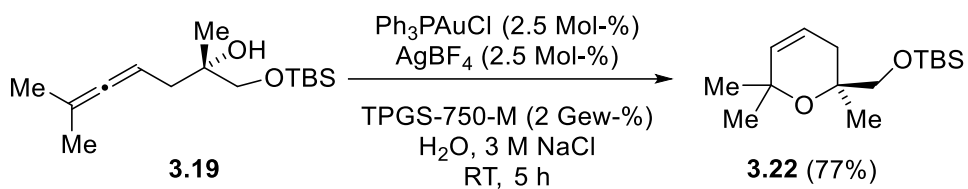
Anwendung

Die Gold-Katalyse in mizellaren Systemen konnte erfolgreich bei Studien zur Totalsynthese von 9 α ,10 β -Bisangeloyloxy-7-epi-3*E*-agerafastin angewendet werden.



Schema 5.3. Struktur von 9 α ,10 β -Bisangeloyloxy-7-epi-3*E*-agerafastin.

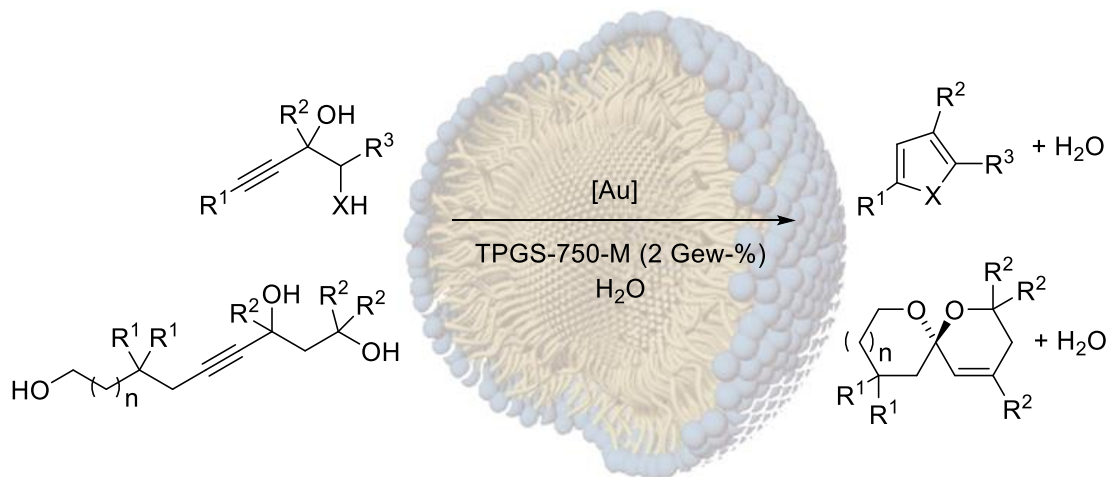
Durch einfache Variation der Reaktionsbedingungen konnte die Ausbeute und die Reaktionszeit optimiert werden. Der Zusatz von NaCl und die Wahl des passenden Mizellbildners und Katalysatorsystems waren dabei entscheidend (Schema 5.4).



Schema 5.4. Anwendung der Gold-Katalyse in mizellaren Systemen.

Neue Aufgaben

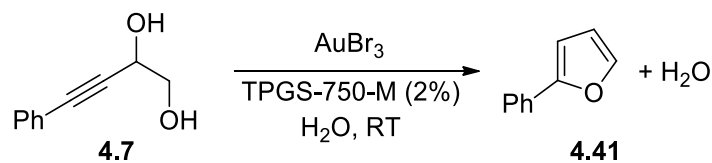
Durch den hydrophoben Effekt im Inneren der Mizellen konnten mit Hilfe der Gold-Katalyse in mizellaren Systemen neue Aufgaben gelöst werden. Acetylenische Diole, Aminoalkohole und Triole konnten in Wasser zu den entsprechenden Furanen, Pyrrolen und Spiroacetalen cyclodehydratisiert werden (Schema 5.5).



Schema 5.5. Neue Aufgaben für die Gold-Katalyse in mizellaren Systemen: Cyclodehydratisierung in Wasser.

Zudem war es bei einigen Beispielen möglich die Katalysatorbeladung von 5 auf 1 Mol-% zu senken. Dabei blieben die Ausbeute und die Reaktionszeit, dank Zusatz von NaCl, auf gleichbleibendem Niveau (Tabelle 5.2, Eintrag 1 vs 4).

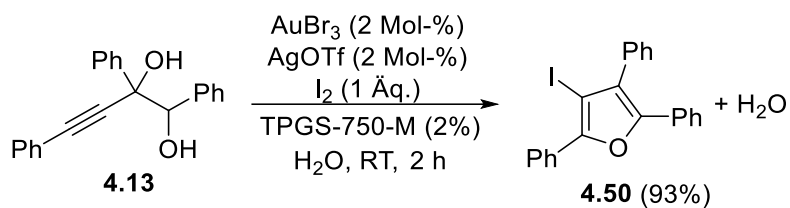
Tabelle 5.1. Senkung der Katalysatorbeladung mit Hilfe von NaCl.



Eintrag	AuBr ₃ (Mol-%)	Zeit	Ausbeute ^{a)}
1	5	20 min	92%
2	2	50 min	91%
3	1	120 min	88%
4	1	30 min	90% ^{b)}

a) Isolierte Ausbeute. b) 2 M NaCl.

Desweiteren ist es in diesem nachhaltigen System gelungen ein Diol, durch Zusatz von Jod, weiter zu funktionalisieren (Schema 5.6).



Schema 5.6. Weitere Funktionalisierung von Diolen durch Zusatz von Jod.

Es eröffnen sich neue Reaktionsmöglichkeiten mit dem so gebildeten jodierten Furan, wie zum Beispiel Palladium-katalysierte *Stille*-Kupplungen in mizellaren Systemen, wie sie bereits in der Arbeitsgruppe von *Lipshutz et al.* durchgeführt wurden.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich des Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel: *„Gold-Katalyse in Mizellaren Systemen - Weiterentwicklung, Anwendung und neue Aufgaben“* selbständig und ohne unzulässige Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht. Die Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen. Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden. Ich erkenne die Promotionsordnung der Technischen Universität Dortmund für die Fachbereiche Mathematik, Physik und Chemie vom 24.06.1991 an.

Dortmund, den 24. Februar 2014